UNKONVENTIONELLE APPLIKATIONSMETHODEN FÜR MEDIKAMENTE UND IMPFSTOFFE

Ursula Kuhlmann

1979

Günter H. Eckert
D 8000 München 40
Kunigundenstr. 31
Tel. 089/3615431
priv. Isoldenstr. 30
Tel. 364772

Büro für
Techn. Grafik.
Design und
Reinzeichnung
für Technik,
Grafik, Patent,
Druck.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie
Infektions- und Seuchenmedizin
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. Anton Mayr

UNKONVENTIONELLE APPLIKATIONSMETHODEN FÜR MEDIKAMENTE UND IMPFSTOFFE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde des
Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ursula Kuhlmann
aus
Gelsenkirchen

München 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan	Prof. Dr. H. Kräußlich
Referent	Prof. Dr. Dr. h. c. A. Mayr
1. Korreferent	Prof. Dr. A. Schmid
2. Korreferent	Prof. Dr. Dr. h. c. J. Boch
Tag der Promotion	23. Februar 1979

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547009_0005

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	ALLGEMEINER TEIL	2
2.1.	Problemstellung	2
2.2.	Funktionsgrundlagen von Applikationsverfahren	5
2.2.1.	Applikationsarten und ihre Charakteristika	6
2.2.1.1.	Lokale Applikation	6
2.2.1.1.1.	Arzneistoffe	7
2.2.1.1.2.	Impfstoffe	8
2.2.1.2.	Parenterale Applikation	10
2.2.2.	Applikation und Resorption	15
2.2.2.1.	Definition und Voraussetzungen	15
2.2.2.2.	Resorptionsbeeinflussende Faktoren	20
2.2.2.3.	Klinische Relevanz der Resorption	21
2.2.3.	Applikationsmethoden als Ursache für die Wirksamkeit, Wirkungslosigkeit oder Schädlichkeit von Arzneimitteln und Impfstoffen	22
2.2.3.1.	Applikation von Arzneimitteln	22
2.2.3.1.1.	Wirkung	22
2.2.3.1.2.	Wirkungslosigkeit oder Schädlichkeit	26
2.2.3.2.	Applikation von Impfstoffen	28
2.2.3.2.1.	Wirkung und unterschiedliche Wirksamkeit	29
2.2.3.2.2.	Schädlichkeit	42
2.2.4.	Biologische Wertigkeit von Applikationsformen	43
2.2.5.	Biologische Verfügbarkeit applizierter Wirkstoffe	44
2.2.5.1.	Definitionen	44

Seite

2.2.5.2. Bedeutung 46
2.2.6. Beeinflussung der biologischen Verfügbarkeit 46
2.2.6.1. Physiologische Faktoren 47
2.2.6.2. Verschiedene Zufuhrwege 48
2.2.6.3. Biologische Verfügbarkeit am Beispiel bestimmter Arzneimittel 51
2.2.7. Indikation, Inopportunität und Alternative von Applikationsmethoden 54
2.3. Kriterien konventioneller Applikationsmethoden 62
2.4. Kriterien unkonventioneller Applikationsmethoden 64

3. SPEZIELLER TEIL 66
3.1. Therapeutische Systeme 66
3.1.1. Wesen und Funktionsgrundlagen Therapeutischer Systeme 66
3.1.1.1. Definition und Zweckbestimmung 66
3.1.1.2. Aufbau und Wirkungsweise 67
3.1.2. Therapeutisches System OCUSERT ® 70
3.1.2.1. Informationen zur Methodik 70
3.1.2.2. Beiträge zur praktischen Anwendung 77
3.1.3. Therapeutisches System AR/MED ® Infusor 78
3.1.3.1. Informationen zur Methodik 78
3.1.3.2. Beiträge zur praktischen Anwendung 81
3.1.4. Überlegungen zur Bezeichnung als unkonventionelle Applikationsmethode 82
3.2. Applikation durch Implantation 84
3.2.1. Wesen und Funktionsgrundlagen 84

		Seite
3.2.2.	RALGRO ®, ein hormonfreies Anabolikum für Wiederkäuer	85
3.2.2.1.	Konzept, Medikament und Applikationstechnik	85
3.2.2.2	Wirksamkeit und Unschädlichkeit des Verfahrens	87
3.2.3.	Eine implantierbare Arzneimittelkapsel zur kontrollierten Wirkstoffabgabe	92
3.2.3.1.	Konzept und Beschreibung des Systems	92
3.2.4.	Implantationen als unkonventionelle Applikationsmethoden	94
3.2.5.	Ein intravaginales Hormon-Applikationssystem für Rinder (ABBOVESTROL-PRID)	97
3.2.5.1.	Definition und Zweckbestimmung	97
3.2.5.2.	Funktionsgrundlagen	98
3.2.5.3.	Applikationstechnik	99
3.2.5.4.	Wirksamkeit und Unschädlichkeit des Verfahrens	101
3.2.6.	Charakterisierung des Applikationssystems als unkonventionell	104
3.3.	Eine non-parenterale Applikationsmethode für Antibiotika: Ihre Beimischung zum Knochenzement	105
3.3.1.	Konzept und Beschreibung	105
3.3.2.	Medikamente	106
3.3.3.	Zitate zur klinischen Anwendung	109
3.3.4.	Charakterisierung der Methode als unkonventionell	111
3.4.	Eine Applikationsmethode der non-parenteralen Schutzimpfungen	112

		Seite
3.4.1.	Immunisierung über die Wunde mit Cl. tetani-Toxoid	112
3.4.1.1.	Methoden und Ergebnisse	112
3.4.2.	Überlegungen zur Bezeichnung als unkonventionelle Applikationsmethode	116
3.5.	Applikationen mit dem Hochdruck-Injektor	117
3.5.1.	Konzept und Entwicklung	117
3.5.2.	Technik, Methodik und Ergebnisse des Verfahrens	118
3.5.3.	Vorteile und nachteilige Erfahrungen	119
3.5.4.	Praktische Beispiele der Anwendung	121
3.5.5.	Jet-Injektionen als unkonventionelle Applikationsmethoden	124
3.6.	Fernapplikation mit Injektionswaffen	125
3.6.1.	Definition und Zweckbestimmung	125
3.6.2.	Technik und Methodik	127
3.6.2.1.	Allgemeine Gesichtspunkte	127
3.6.2.2.	Waffensysteme	131
3.6.2.3.	Medikamente	136
3.6.3.	Gefahren und Komplikationsmöglichkeiten	142
3.6.4.	Beispiele praktischer Anwendung	144
3.6.5.	Überlegungen zur Bezeichnung als unkonventionelle Applikationsmethode	147
4.	KOMPARATIVE UND PROSPEKTIVE BESPRECHUNG	149
5.	AUSBLICK	159

		Seite
6.	ZUSAMMENFASSUNG	162
	Summary	164
7.	LITERATURVERZEICHNIS	166
	Allgemeiner Teil	166
	Spezieller Teil	176
	Besprechung und Ausblick	196

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

Für die Applikation von Arzneimitteln, sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie, gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten.

Die Vielfältigkeit der Medikationsmethoden wird dadurch bedingt, daß viele Faktoren bei der Auswahl einer Applikationsform, die zur bestmöglichen Effektivität der Behandlung führen soll, zu beachten sind.

Die Art der Erkrankung, die Pharmakologie und Pharmakokinetik des indizierten Arzneimittels, seine Anwendung in der vorbeugenden oder kurativen Behandlung, in Human- oder Veterinärmedizin, Praktikabilität und Wirtschaftlichkeit des Verfahrens u.a.m. sind solche Gesichtspunkte, die in die Überlegungen zur Applikationsmethode einbezogen werden müssen.

Die Applikation selber sollte in ihrer Bedeutung innerhalb einer ärztlichen Maßnahme nicht unterschätzt werden; als Mittler zwischen Organismus und Pharmakon nimmt sie Einfluß auf beide.
Gegenüber dem Arzneistoff bzw. Antigen wirkt sie mitbestimmend auf pharmakokinetische bzw. immunogenetische Parameter - gegenüber dem Organismus ist sie in bezug auf ihre physische, psychische und ggf. ökonomische Belastung von Bedeutung.

Obwohl die Wahl der praktizierten Applikationsmethoden von einem breiten Faktorenspektrum mitbestimmt wird, stehen definierte, allgemein gebräuchliche Routinemethoden im Vordergrund. Sie werden deshalb im Sinne dieser Arbeit als konventionell bezeichnet.

Dem gegenüber gibt es Applikationsverfahren, die zumindest dieses Kriterium nicht erfüllen. Sie sind nicht schon deshalb notwendigerweise als unkonventionell zu bezeichnen, können es aber sein.

Derartige unkonventionelle Applikationsmethoden aufzuzeigen, zu beschreiben und eine Begründung für ihre Bezeichnung - unkonventionell - zu geben, ist die Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1. Problemstellung

Um die Frage beantworten zu können, welche Applikationsmethode als unkonventionell bezeichnet wird, ist es notwendig, vorab die im allgemeinen gebräuchlichen, im Sinne dieser Arbeit konventionellen Applikationsarten kurz aufzuzeigen. Sie sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

Gruppe der Applikationsarten	Ort der Applikation	Bezeichnung der Applikation (Form, Methode, Verfahren, Art)
lokal	Hautoberfläche	epikutan (topisch)
	Schleimhautoberfläche :	
	Mundhöhle	oral, buccal, lingual, sublingual
	Gastro-Intestinaltrakt	peroral, enteral
	Ampulla recti	rektal
	Nasenhöhle	nasal
	Bronchial- und Alveolarepithel	pulmonal, per inhalationem
	Konjunktiva	konjunktival
	Vagina	intravaginal
	Harnblase	intravesikal
	abführende Harnwege	intraurethral
parenteral	ohne Resorption	
	Herz	intrakardial
	Arterie	intraarteriell
	Vene	intravenös
	Subarachnoidalraum	intralumbal, intraspinal, intrathekal, suboccipital
	mit Resorption	
	in der Haut	intrakutan
	unter der Haut	subkutan
	Muskel	intramuskulär
	Bauchhöhle	intraperitoneal
	Brusthöhle	intrathorakal
	Subduralraum	subdural
	Gelenk	intraartikulär

Tabelle 1: Übersicht über die gebräuchlichsten, konventionellen Applikationsarten

Neben der Klassifizierung der Applikationsformen in - konventionell - oder - unkonventionell -, lassen sich andere Applikationsarten abteilen, die zwar keine allgemein gebräuchlichen Routinemethoden sind, aber nicht schon allein deshalb den unkonventionellen zugerechnet werden können, da sie gewisser zusätzlicher Charakteristika entbehren, die jene kennzeichnen.

Zu dieser Abteilung gehört z.B. die neue fortschrittliche Modifikation einer klassischen Applikationsform, wie die der intravasalen Injektion. Als konkretes Beispiel dazu mag die von DANGEL (9) beschriebene Injektions- und Infusionstechnik bei Neugeborenen dienen. Bei Kindern dieser Altersklasse sind auf Grund der speziellen, von denen der Adulten doch recht differenten anatomischen und besonders stoffwechselphysiologischen Verhältnisse häufig besondere Injektionstechniken notwendig. Als bewährte Methoden beschrieben werden die Infusion durch perkutan eingeführte zentrale Venenkatheter, durch Punktion kleiner peripherer Venen mit Skalpvenenbestecken und die infraklavikuläre Technik mit Subklavialkathetern bei Dauerinfusionsbehandlungen in der Pädiatrie aber auch in der Notfall- und Intensivmedizin.

Weiterhin gehört der Gebrauch technischer Hilfsmittel bei einer Applikation, bei der sie üblicherweise nicht notwendig sind, in diese Abteilung. Es ist hierbei u.a. gedacht an die perorale Eingabe von Medikamenten in den Magen direkt mit Hilfe von Sonden oder, wie in der Veterinärmedizin häufig notwendig, mit Hilfe von Pilleneingebern, Drenchpistolen o.ä. .

Im weiteren Sinne ist ihr auch eine spezielle Darreichungsform zuzuordnen, wie sie das Therapeutische System Oros ® darstellt. Dieses gehört zu den Therapeutischen Systemen, deren Wirkprinzipien noch ausführlich im speziellen Teil zu behandeln sein werden. Oros stellt hier trotz seiner pharmakokinetischen Besonderheit im Unterschied zu anderen Therapeutischen Systemen lediglich eine Darreichungsform zur peroralen Applikation dar.

Und schließlich sind die für einen bestimmten Wirkstoff ungewöhnliche Applikation, die durch seine neue Formulierung ermöglicht wurde, wie z.B. die intranasale, lokale Applikation von Hormonen (z.B. Vasopressin, Oxytocin, LH-RH) als Spray, Tropfen oder Salbe dieser Gruppe zuzuordnen.

Das bisher Gesagte zusammenfassend, ergeben sich als vorläufig allgemein dargestellte Charakteristika unkonventioneller Applikationsmethoden:

- sie sind keine allgemein bekannten, häufig praktizierten Verfahren,
- ihnen können die Kennzeichen der obgn. Abteilung wie

1. Modifikation konventioneller Applikationsformen,
2. technische Hilfsmittel zu konventionellen Applikationsformen,
3. neue Medikamente für konventionelle Applikationsformen,

durchaus zu eigen sein,

- sie müssen darüber hinaus aber noch andere, für jede Applikationsart spezifische Eigenschaften besitzen.

Um die Voraussetzungen zum Verständnis unkonventioneller Applikationsmethoden zu schaffen, sollen eingangs die zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten für die Wirksamkeit von Medikationsformen, die Wirkung von Arznei- und Impfstoffen in Abhängigkeit von ihrer Applikation und die Charakteristika konventioneller bzw. unkonventioneller Applikationsmethoden aufgezeigt werden.

Gruppe der Applikations-arten	Ort der Applikation	Bezeichnung der Applikationsform
lokal	Konjunktiva	Therapeutisches System OCUSERT ®
	Vagina	Implantat ABBOVESTROL-PRID
	Hautoberfläche	Farbmarkierung durch Fernwaffenapplikation
parenteral	Vene	Therapeutisches System AR/MED ®
	Subkutis	Implantat RALGRO ®
	Subkutis	Polymer-Kapselimplantat als Pharmaträger
	in der Haut Subkutis Muskel	Hochdruck-Injektion
	Muskel	Fernapplikation mit Injektionswaffen
non-parenteral	Gelenk, Cavum medullare, Spongiosa	Implantat aus Antibiotika-Knochenzement-Gemisch
	Trauma	Immunisierung über die Wunde

Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten unkonventionellen Applikationsarten

2.2. Funktionsgrundlagen von Applikationsverfahren

Unabhängig von ihrer Klassifizierung als konventionell oder unkonventionell ist die Wirksamkeit einer Applikationsform abhängig von gewissen Grundvoraussetzungen.

Sie betreffen Applikationsart, -ort und -methode, Pharmakologie und Pharmakokinetik des applizierten Arzneistoffs, bzw. die Immunologie des verabfolgten Impfstoffs und den beteiligten Organismus. Klassen- und

Artzugehörigkeit des jeweiligen Organismus, Umweltfaktoren, seine biologische Individualität und die im Augenblick der Applikation bestehende Disposition sind Inhalte solcher Grundvoraussetzungen, deren Kenntnis zum Verstehen der Wirksamkeit einer Applikationsart notwendig ist und letztendlich ihre Anwendung bestimmt.

2.2.1. Applikationsarten und ihre Charakteristika

Die Tabellen 1 und 2 zeigen, daß zwei Applikationsgruppen unterschieden werden, denen eine Applikationsart jeweils zuzurechnen ist. Es sind dies die Gruppen der lokalen und der parenteralen Applikationsformen.

2.2.1.1. Lokale Applikation

Unter einer - lokalen - Applikation versteht man die Aufbringung eines Pharmakons bzw. Antigens auf die äußeren oder inneren Oberflächen eines Organismus, also auf die Haut oder Schleimhaut.

BREUEL (5) definiert die lokale Immunisierung zwar wie folgt: "Als lokale Immunisierung bezeichnet man alle Impfmethoden, bei denen das Antigen dem Organismus auf enteralem oder kutanem Wege zugeführt wird," doch bei der folgenden Aufzählung von Beispielen für derartige Immunisierungen werden u.a. die nasale, tracheale, vaginale, vesikale und uterine Impfstoffapplikation angeführt, woraus zu schließen ist, daß hier unter - enteral - alle nicht parenteralen Applikationen zu verstehen sind.

2.2.1.1.1. Arzneistoffe

Die lokale Therapie ist dadurch gekennzeichnet, daß nach entsprechender Formulierung des applizierten Medikaments, die Pharmakonzentration am Ort der Applikation die gewünschte Wirkung ausübt, aber die gleichzeitig resorbierte Menge an Wirkstoff im Gesamtorganismus unterschwellig bleibt; die Systemwirkungen sind nach KUSCHINSKY (42) bei der lokalen Therapie im allgemeinen zu vernachlässigen.

Somit ist die lokale Applikation von Therapeutika auf die äußere oder innere Körperoberfläche dann indiziert, wenn die Pharmakonwirkung auf den Applikationsort beschränkt und der Gesamtorganismus möglichst nicht beeinflußt werden soll (52).

Doch kann es in manchen Fällen, obwohl nur ein lokaler Effekt erwünscht ist, zur Resorption und damit zu systemischen und unerwünschten Nebenwirkungen kommen (35, 66). Daher steht den Vorteilen der lokalen Applikation, die Arzneimittelwirkung örtlich zu begrenzen und ihrer großen therapeutischen Breite, der Nachteil einer Allergisierungsgefahr bei der Applikation bestimmter Arzneistoffe auf der Haut oder Schleimhaut gegenüber (42, 52); so kann die lokale Applikation einiger Chemotherapeutika z.B. Penicilline, Sulfonamide u.a. zu hohen Sensibilisierungsraten führen.

Eine systemische Wirkung wird dann erzielt, wenn der von der Arzneiform liberierte Arzneistoff in den Blut- oder Lymphstrom gelangt und im Körper verteilt wird, zumindest im Zirkulationssystem, oder aber auch in andere Organe gelangt, unabhängig von der Art der Applikation und des Applikationsortes. Die Wirkung tritt nicht am Ort der Verabreichung auf (66).

Die Tatsache, daß auch bei der lokalen Therapie mit einer Systemwirkung unterschiedlichen Ausmaßes immer zu rechnen ist, macht es möglich, auch Medikamente, bei denen nur eine Systemwirkung angestrebt wird, nach geeigneter Formulierung, lokal zu applizieren. So sind neben anderen die orale und rektale Applikation und die Inhalation Beispiele für Medikations-

formen, die sowohl für die lokale als auch die systemische Wirkung angewandt werden.

Als bekannteste Pharmaka mit systemischer Wirkung, die per inhalationem appliziert werden, dürften wohl die Gas- und Dampfnarkotika gelten. Noch überzeugender ist die systemische Wirkung lokal applizierter Pharmaka bei der Narkose von Amphibien, die gleichzeitig ein Beispiel für die Bedeutung der Physiologie des Patienten bei Arzneimittelwirkungen darstellt. Amphibien sind dazu befähigt, in mehr oder weniger starkem Maße, in Wasser gelöste Stoffe über die Haut aufzunehmen und werden narkotisiert, indem sie in ein Bad mit einem in Wasser gelösten Anaesthetikum eingelegt werden (4).

Die systemische Wirkung rektaler Arzneiformen wird genutzt, wenn aus bestimmten Gründen andere Applikationswege nicht gangbar sind, oder nicht so geeignet erscheinen. Die Pädiatrie z.B. ist eine medizinische Disziplin, bei der die rektale Applikation wohl am häufigsten zur Anwendung kommt.

In der Praxis allerdings zeigt sich, daß nach rektaler Anwendung die Arzneistoffkonzentration im Blut für den Einzelfall nicht vorhersehbar ist und meistens weit niedriger liegt als angenommen wird (42, 66, 90).

2.2.1.1.2. Impfstoffe

Die lokalen Applikationsformen sind nicht nur Teil therapeutischer sondern ebenso prophylaktischer Maßnahmen; hier gewinnen sie zunehmende Bedeutung in der Form der "lokalen Immunisierung". Die Definition ist bereits gegeben.

Das Antigen wird demnach durch verschiedene Methoden mit der intakten Haut oder Schleimhaut in Kontakt gebracht, die nicht, wie bei der parenteralen Impfung, künstlich durch Artefaktsetzung umgangen wird.

Bei der lokalen Immunisierung sind die gebräuchlichsten Antigenapplikationen die kutane, auf die innere Körperoberfläche: oral oder peroral, nasal, konjunktival, tracheal, hier häufig in Form eines Aerosols, rektal, vaginal und auf die Schleimhaut anderer Hohlorgane wie Uterus oder Vesica.

Der Impfstoff wird in verschiedenen Formulierungen (Lösungen, Salben, Sprays, Aerosole, Tabletten, Kapseln, Tampons u.a.) appliziert oder einfach in Lösung auf einem Geschmacksträger verabfolgt.

Bei dieser Art der Impfstoffapplikation ist die Tatsache, daß die lokale Applikation des Antigens systemische Wirkung hat, nicht nur erwünscht, sondern die Grundlage lokaler Impfverfahren.

Gegenüber der parenteralen hat die lokale Immunisierung beachtliche Vorteile:
Sie ist im Gegensatz zu anderen Methoden schon während der Neugeborenenphase möglich (47) und nicht so stark belastet durch das Auftreten lokaler oder systemischer Impfreaktionen (5, 47). Der Schutz des Impflings tritt wesentlich schneller ein als nach parenteraler Immunisierung (5).

Es fehlt eine Provokationswirkung, wodurch sie noch metaphylaktisch eingesetzt werden kann, und nach INTORP (33) ist sie wesentlich besser mit einer nachfolgenden Infektresistenz zu korrelieren, als das nach einer parenteralen Antigenapplikation der Fall ist.

Außerdem verleiht die lokale Immunisierung nicht nur den erregerspezifischen Schutz wie die parenterale auch, sondern zusätzlich werden vielfach weitere, unspezifische Schutzkomponenten aktiviert, die zu einem übergreifenden Schutz gegenüber anderen antigenen Komponenten führen (8, 62, 63, 64, 94).

Infolge ihres Applikationsmodus sind Impfinfektionen relativ selten, und die technische Einfachheit der praxisüblichen Verfahren erlaubt den Einsatz von Hilfspersonal.

Als einen Nachteil lokaler Immunisierungsverfahren ist die Tatsache anzusehen, daß im Vergleich zu parenteralen bei inaktivierten Impfstoffen größere Impfstoffdosen und eine höhere Applikationsfrequenz zur Erreichung eines ausreichenden Wirksamkeitsindex notwendig sind (76, 78).

Neben epidemiologischen und immunbiologischen Gesichtspunkten spielen auch Überlegungen zu Praktikabilität und Wirtschaftlichkeit lokaler Impfverfahren eine Rolle. Die billigste und einfachste Methode ist die orale Verabreichung des Impfstoffs (45, 47, 56), was u.a. dazu geführt hat, daß Arbeiten zur oralen Schutzimpfung gegen Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier im Vordergrund stehen.

2.2.1.2. Parenterale Applikation

Die parenterale Applikation eines Pharmakons oder Antigens ist die Verabreichung durch artifizielle Umgehung der äußeren und inneren Körperoberfläche. Dabei ist die Injektion die gebräuchlichste Methode.

Die Verabreichung bei welcher der Arzneistoff direkt in den Blutstrom gelangt, also die intracardiale oder vasale ergibt den raschesten Wirkungseintritt, der mehr oder weniger unmittelbar erfolgt; auch nach intraspinaler Applikation wird eine Sofortwirkung erreicht. Dann nimmt die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts von den inneren zu den äußeren Körperstrukturen ab (67), d.h. nach intraperitonealer Applikation ist nach den obgn. die geringste, dann über die intramuskuläre - subkutane bis zur intradermalen Verabreichung die längste Verzögerung des Wirkungseintritts zu erwarten.

Diese Gesetzmäßigkeiten sind besonders wichtig, wenn ein rasches Einsetzen der pharmakologischen Wirkung essentiell ist, z.B. in Notfallsituationen.

Gegenüber den lokalen haben die parenteralen Applikationsverfahren die folgenden Vorteile:

Der Wirkungseintritt erfolgt nach parenteraler Verabreichung nicht nur rascher (das gilt nur für Arzneistoffe, Impfstoffe wirken nach lokaler Applikation schneller), sondern die Blutspiegel sind auch mehr voraussagbar als bei lokaler Applikation, da bei i.v.-Injektionen keine und bei sonstigen Verabreichungen nur geringfügige Resorptionsverluste eintreten. Dadurch sind im allgemeinen geringere Dosen als bei einer lokalen Verabreichungsart erforderlich.

Müssen therapeutische Blutspiegel über eine längere Zeitspanne aufrecht erhalten werden, so ist die intravasale oder subkutane Infusion indiziert.

Die parenterale Applikation ist die sicherste Medikation bei bewußtlosen oder unkooperativen Patienten.

Arzneistoffe, die durch gastrointestinale Enzyme oder unphysiologische pH-Werte in Magen und Darm inaktiviert und somit unvollständig resorbiert werden, sind nach parenteraler Verabreichung voll wirksam.

Das gleiche gilt für Pharmaka, die aus dem Gastrointestinaltrakt ohnedies schlecht resorbiert werden.

Die parenterale Applikation hat jedoch auch einige Nachteile, die fallweise von Bedeutung sind:
Ist ein Arzneistoff einmal in die Blutzirkulation, andere Körperflüssigkeiten oder in das Gewebe injiziert, so ist ein Entfernen daraus unmöglich. Diese Situation kann lebensbedrohend werden, wenn Nebenwirkungen auftreten oder eine Überdosis verabreicht wurde.

Auch die parenterale Verabreichung kann zur Sensibilisierung führen. Allergische Reaktionen können nur symptomatisch behandelt werden, da ein Entfernen des Wirkstoffs nicht möglich ist.

Ist bei der lokalen Applikation die gleichzeitige systemische Wirkung u.U. erwünscht oder gar beabsichtigt, so ist bei der parenteralen Applikation nur die systemische Wirkung gefordert und auftretende Lokalreaktionen gehören, außer bei einigen Schutzimpfungen, bei denen sie implizierte Reaktionen darstellen (27), zu ihren unbeabsichtigten, nachteiligen Nebenwirkungen.

Abgesehen von der mehr oder weniger ausgeprägten Schmerzhaftigkeit, ist nach KLEINSORGE (36) bei 10 000 Injektionen bzw. Infusionen mit einem schweren Schaden zu rechnen.

Hierbei stehen die Verschleppungen von Infektionserregern und bei Schutzimpfungen zusätzlich andere postvaccinale Komplikationen im Vordergrund.

Da prophylaktische Maßnahmen in der Human- wie Veterinärmedizin zunehmend an Bedeutung gewinnen, nehmen auch die postvaccinalen Schäden als Komplikationen von Schutzimpfungen immer mehr zu (46).

Nach der von MAYR (46) getroffenen Einteilung der möglichen Impfkomplikationen interessieren hier nur die Impfschäden, die technisch bedingt sind, also der Applikation selbst anzulasten sind und somit ausschließlich den Impfling betreffen.

In Tabelle 3 sind drei Gruppen möglicher Impfschäden mit ihren jeweiligen Folgen zusammengestellt.

Gruppe	Folgen
1. Streß durch die Mechanik des Impfaktes (Aufregung, negative Resistenzphase usw.)	1. Aktivierung subklinischer Infektionen 2. Erniedrigung der allgemeinen Resistenz 3. Erhöhung der Disposition 4. Kurzfristiger Leistungsrückgang 5. Mechanische Schäden wie z.B. Beinbruch, usw.
2. Homologe oder heterologe Provokation während einer Inkubationszeit	Akutes Auftreten von Infektionskrankheiten im Anschluß an die Impfung
3. Mechanische Verschleppung von Krankheitserregern durch den Impfakt (Kein Kanülenwechsel, schlechte Sterilisation, usw.)	1. Lokal: Gleichzeitiges Auftreten von örtlichen Infektionsprozessen an der Impfstelle. (Abszesse, Tetanus, usw.) 2. Allgemein: Gleichzeitiges Auftreten von Allgemein-Infektionskrankheiten bei einer Mehrzahl von Impflingen (Pararauschbrand usw.)

Tabelle 3: Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten von Impfschäden nach einer Schutzimpfung, die überwiegend technisch bedingt sind. (aus MAYR [46])

Applikationsbedingte Injektionsschäden aller Schweregrade bis hin zum Exitus des Patienten sind bei jeder Injektion bzw. Infusion möglich und erlangen nicht selten forensische Bedeutung.

Bei jeder Injektion wird eine gewisse Menge von Verunreinigungen in das Zielgewebe eingeschleppt. Je nach Größe und Form der Kanüle wird immer ein Hautgewebsbezirk ausgestanzt, der bei mangelhafter Desinfektion des Applikationsorts, bei behaarten Tieren auch trotz gewissenhafter Desinfektion (2), mit Erregern unterschiedlicher Pathogenität behaftet sein kann (87, 93). Diese stattgefundene Infektion braucht aber nicht klinisch manifest zu werden, wenn der Organismus die eingedrungenen Keime abzutöten vermag, was beim Fehlen sonstiger Noxen üblicherweise der Fall ist (2). Ebenso sind eine mangelhaft sterilisierte Kanüle und sogar eine Spritze bei Mehrfachimpfungen trotz Kanülenwechsels (84) Ursachen örtlicher oder allgemeiner Infektionen. So liegen beim Auftreten einer Serumhepatitis vom Typ B medizinische Interventionen zugrunde; der Infektionsweg ist parenteral (68, 82, 92).

Im Zusammenhang mit Injektionsschäden ist auch die unterschiedliche Gewebsempfindlichkeit zu erwähnen, demnach sind Schäden am ehesten bei subkutanen, weniger bei intramuskulären und am seltensten bei intravenösen Injektionen zu erwarten (56). Im subkutanen und paravenösen Gewebe werden die meisten Komplikationen wie Abszesse, Phlegmonen, Gasbrand- und Tetanusinfektionen beobachtet (37).

Im Gegensatz zur lokalen Applikation sind bei allen parenteralen Applikationsformen die Kautelen strenger Desinfektion bzw. Sterilität am Applikationsort und Instrumentarium unverzichtbar. Neben dem Umstand, daß immer fachlich ausgebildetes Personal notwendig ist, sind diese Erfordernisse bei der Frage nach der Wirtschaftlichkeit einer Applikationsform von Bedeutung.

2.2.2. Applikation und Resorption

2.2.2.1. Definition und Voraussetzungen

"Durchdringt der Arzneistoff die Haut oder Schleimhaut oder andere lipoide Barrieren und gelangt schließlich in den Blutkreislauf oder Lymphstrom und nimmt am Metabolismus teil, so nennen wir das Absorption." (66)

"Unter der Resorption eines Stoffes versteht man dessen Aufnahme von der Körperoberfläche, - hierzu gehört auch die Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals- oder aus örtlich begrenzten Stellen im Körperinneren in die Blutbahn oder das Lymphgefäßsystem, von wo aus die Verteilung in den Gesamtorganismus erfolgt." (52)

An dieser Stelle fällt auf, daß für denselben pharmakokinetischen Sachverhalt zwei Termini "Absorption" und "Resorption" verwendet werden. Als Erklärung dazu mag die Anmerkung von HAUSCHILD (23) dienen:
"Im angelsächsischen Sprachgebrauch wird der Vorgang der Resorption als -Sorption- bzw. -Absorption- bezeichnet, auch der Übertritt vom Blut in die Zellen wird teilweise -Absorption- genannt."

Die Resorption kann nach verschiedenen Mechanismen stattfinden, die RITSCHEL (66) in folgender Weise zusammenstellt:
- passive Diffusion
- konvektive Absorption
- aktiver Transport
- erleichterter aktiver Transport
- Ionenpaar-Absorption
- Pinocytose

Der letztgenannte Begriff interessiert hier besonders, er wird vom Autor auch als "Persorption" interpretiert: "Pinocytose, auch -korpuskulare- oder -partikulare- Absorption oder -Persorption- genannt, ist ein

spezielles Transportsystem, bei welchem die Zellen kleine Tröpfchen oder kleine Feststoffpartikel oder Kolloide der extrazellulären Flüssigkeit umgreifen und in Form einer Vakuole in das Zellinnere aufnehmen. ------ Die von den Ausstülpungen der Zellmembran aufgenommenen Fremdkörper werden in eine Vakuole eingeschlossen, die einen Durchmesser von etwa 750 Å hat, sich von der Membran löst, zur gegenüberliegenden Membran der Zelle wandert und von dort aus in den Lymph- oder Blutstrom der Kapillaren gelangt. ---- Neben der Pinocytose durch die Zelle gibt es auch einen ähnlichen Prozeß der Absorption zwischen den Zellen."

Demnach werden von RITSCHEL (66) zwei unterschiedliche Vorgänge sowohl als Pinocytose als auch als Persorption bezeichnet.

Dem gegenüber definieren HOF und FINGER (28) nur den letztgenannten Resorptionsmechanismus als Persorption:
"Während allerdings kleinmolekulare, lösliche Antigene via Pinocytose, d.h. transzellulär, die Epithelschicht des Darms durchwandern, ohne dabei durch Metabolisierungsvorgänge modifiziert zu werden, wird für korpuskuläre Antigene postuliert, daß sie mittels Persorption, worunter das parazelluläre Eindringen zwischen die Epithelzellen verstanden wird, in die Zirkulation gelangen."

Die Persorption korpuskulärer Antigene in Form einer Passage durch die Schleimhaut in das strömende Blut und umgekehrt ist von mehreren Autoren nachgewiesen worden (30, 57, 69, 83), wobei mit verschiedenen Modell-Mikroorganismen gearbeitet wurde. Von HOFFMANN (30) wurden nach unterschiedlicher lokaler Applikation von T_3-Phagen unterschiedliche Persorptionsraten anhand der Phagenkonzentration im Blut gemessen, woraus sich für verschiedene Schleimhautbezirke differierende Resorptionsquoten nachweisen ließen. Die höchste Persorptionsrate zeigt die Nasenschleimhaut, etwa gleich mit der trachealen. Auch nach rektaler Applikation tritt der Phage in hoher Zahl in den Blutstrom über. Von geringerer Wirkung

erwies sich die Applikation in den Oesophagus, als noch unwirksamer die in den Magen.

Neben der Abhängigkeit vom Applikationsort, läßt sich für die Persorptionsquote u.a. auch eine Abhängigkeit von der Art des persorbierten Antigens feststellen, (Abb. 1) außerdem zeigt sich, daß bei derselben Applikationsmethode für alle untersuchten Modellorganismen die höchste Persorptionsquote zum annähernd gleichen Zeitpunkt erreicht wird, mit Ausnahme der Staphylokokken.

Dieselbe Übereinstimmung, hinsichtlich des Zeitpunkts, an dem die höchste Persorptionsquote auftritt, zeigt die Summenkurve in Abbildung 2, die ein Ergebnis zur Untersuchung der Persorption des T_3-Phagen vom Zirkulationssystem in den Gastrointestinaltrakt der Maus darstellt.

Da ein Pharmakon oder Antigen nur dann wirksam werden kann, wenn es in entsprechender Konzentration an den eigentlichen Wirkort gelangt, ist eine ausreichende Resorption die Voraussetzung für den angestrebten Effekt, sofern nicht der Wirkstoff intravasal, in den Subarachnoidalraum oder direkt am Wirkort appliziert wird. Die Resorptionsgeschwindigkeit und die Resorptionsquote (Verhältnis von resorbiertem Anteil zu applizierter Menge) eines Wirkstoffs hängen von zahlreichen Faktoren ab, von denen als wichtigste

- seine physikalisch-chemischen Eigenschaften, besonders seine chemische Stabilität,
- die Teilchengröße und damit die spezifische Oberfläche,
- die Zubereitungsform,
- die verwendeten Hilfsstoffe,
- die Dosierung,
- die Applikationsart und der Applikationsort,
- die Kontaktzeit mit der Resorptionsfläche sowie
- die Durchblutung des resorbierenden Organs

zu nennen sind.

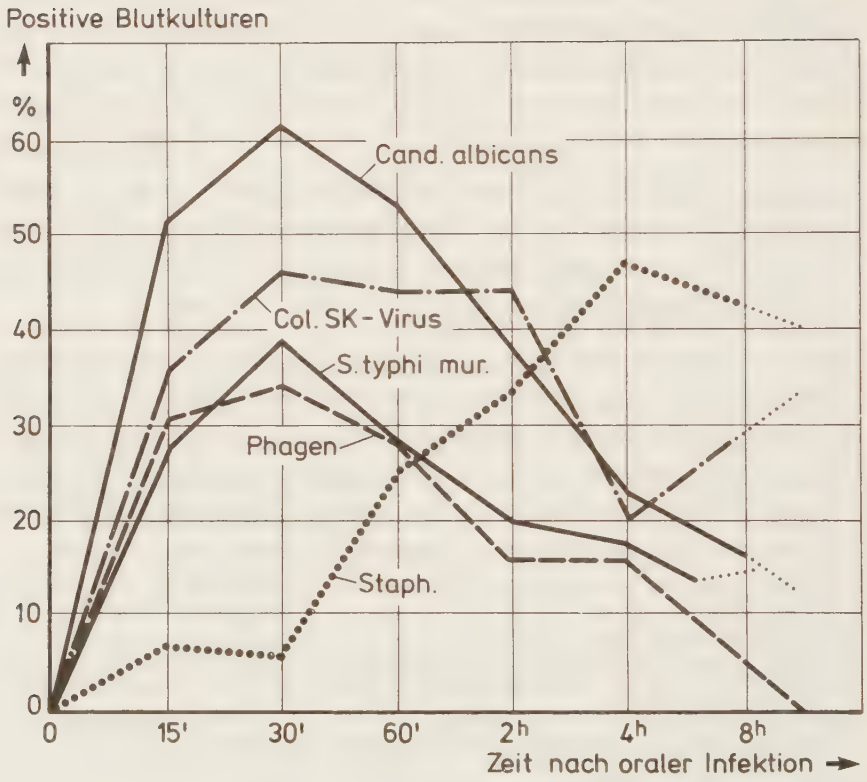

Abb. 1: Persorption verschiedener Mikroorganismen im Magen-Darm-Kanal von Mäusen nach oraler Verfütterung (aus SCHLEWINSKI et al. [72])

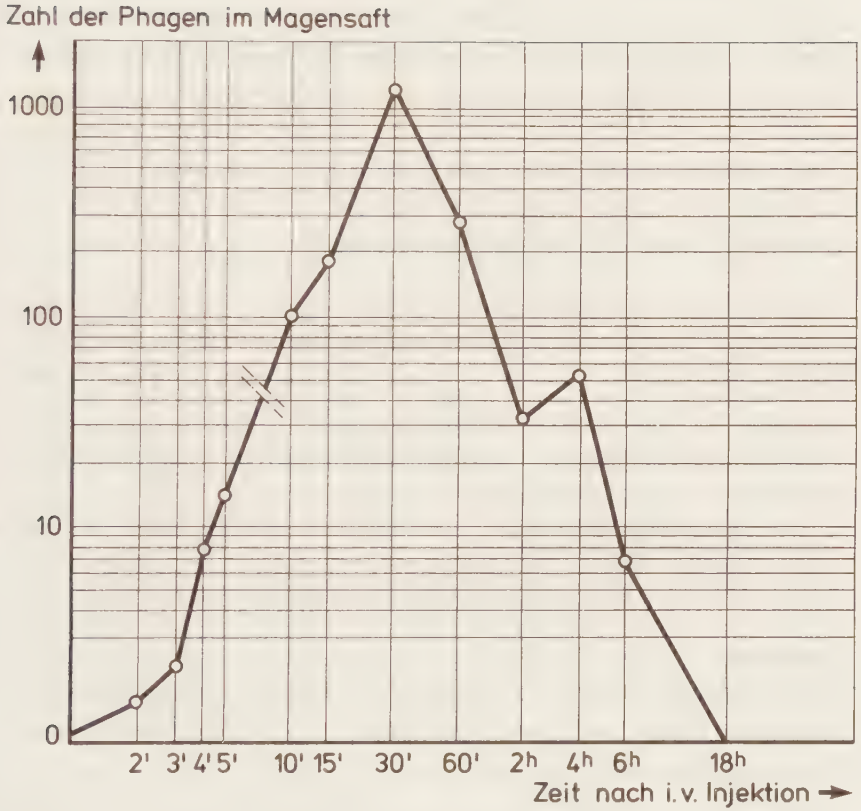

Abb. 2: Sekretion des T_3-Phagen als Modellvirus in den Magen der Maus nach intravenöser Injektion (Durchschnittswerte aus 210 Mäusen) (aus SAHM [69])

2.2.2.2. Resorptionsbeeinflussende Faktoren

Die Resorptionsfähigkeit von Wirkstoffen ist sehr unterschiedlich von der jeweiligen pharmazeutischen Formel (55) bzw. der Art des Impfstoffs (78) abhängig. Nicht alle Wirkstoffe werden bei allen verschiedenen Applikationsarten gleicherweise resorbiert (66). Die Geschwindigkeit und das Ausmaß des Übergangs eines Wirkstoffs in den großen Kreislauf, der auf einem anderen als dem intravasalen Wege verabreicht wurde, kann sehr stark von den Freisetzungseigenschaften der verwendeten Darreichungsform bzw. Art und Eigenschaften des Antigens beeinflußt werden.

Wenn Wirkstoffe in fester Form verabreicht werden, beschränkt der Vorgang ihrer Freisetzung aus der Darreichungsform häufig die Resorptionsgeschwindigkeit. Wird die Freisetzungsgeschwindigkeit zu sehr vermindert, so kann die Resorption unvollständig sein. Wegen der begrenzten Verweildauer im Magen-Darm-Trakt trifft dies insbesondere auf Arzneimittel und Impfstoffe zu, die oral oder rektal verabreicht werden. Ein Grund für die unvollständige Resorption eines Wirkstoffs kann beispielsweise die Änderung der Darmmotilität sein. Eine unterschiedliche Dauer der Darmpassage kann stark unterschiedliche Resorptionsquoten verursachen (nach WHO [95]).

Neben den erwähnten Eigenschaften der zu resorbierenden Substanz sind für die Vollständigkeit und Geschwindigkeit der Resorption dieser Substanz durch den Organismus dessen Durchblutung im Kapillarbereich des Applikationsortes bestimmend (55).

Subkutan oder intramuskulär applizierte Substanzen gelangen in die Blutbahn, indem sie die Kapillarwände durchdringen. Da die muskuläre Durchblutung stärker ist als die subkutane, führt die intramuskuläre Applikation folglich zu einer rascheren Resorption. Unterschiedliche Resorptionsgeschwindigkeiten können ebenso durch unterschiedliche Kapillardurchblutung innerhalb desselben Gewebes bedingt sein.

So haben eine Reihe von Messungen der Durchblutung des ruhenden Muskels mit radioaktivem Xenon 133 unterschiedliche Durchschnittswerte ergeben: M. deltoideus 11,6 ml/100 g, M. glutaeus 9,6 ml/100 g, die Werte für den M. vastus lat. lagen mit 10,8 ml/100 g in der Mitte (41). Die Differenzen sind statistisch signifikant. Man kann demnach erwarten, daß die Injektionen in den M. deltoideus die relativ besten Bedingungen für eine Resorption bieten.

2.2.2.3. Klinische Relevanz der Resorption

Das Problem einer unzureichenden Arzneimittelresorption nimmt die World Health Organisation zum Anlaß für eine eigene Besprechung in einer ihrer Veröffentlichungen (95).

Eine unerkannte Veränderung der Arzneimittelresorption kann ernsthafte klinische Komplikationen nach sich ziehen. Arzneimittel, die nicht resorbiert werden, können einen Patienten unbehandelt lassen, wenn eine Medikation dringend erforderlich wäre. Unterschiede in der Resorption wirksamer Bestandteile von Arzneimitteln unterschiedlicher Herkunft, verschiedener Herstellungschargen oder verschiedener Darreichungsformen können ebenfalls Ursache dafür sein, daß Patienten zu viel oder zu wenig wirksame Substanz erhalten. Daraus können sich therapeutische Fehlschläge oder schwerwiegende nachteilige Wirkungen ergeben, insbesondere bei Arzneimitteln, bei denen die Wirkungsintensität direkt abhängig ist von der Plasmakonzentration und bei denen eine geringe therapeutische Breite vorhanden ist.

2.2.3. Applikationsmethoden als Ursache für die Wirksamkeit, Wirkungslosigkeit oder Schädlichkeit von Arzneimitteln und Impfstoffen

2.2.3.1. Applikation von Arzneimitteln

2.2.3.1.1. Wirkung

Die Wirksamkeit eines Arzneistoffs hängt nicht nur von dessen pharmakologischen Eigenschaften, sondern auch in hohem Maße von
- der Art und dem Ort der Applikation,
- der Arzneiform und den verwendeten Hilfsstoffen,
- der Resorbierbarkeit und Resorptionsgeschwindigkeit,
- der Verteilung im Organismus,
- der Bindung und Lokalisation im Gewebe,
- der Metabolisierung und Eliminierung,

also von der Gesamtheit der pharmakokinetischen Parameter ab (52).

Der Begriff -Pharmakokinetik- wird von KUEMMERLE (39) folgendermaßen definiert: "Unter Pharmakokinetik ist der Konzentrationsverlauf von Pharmaka in biologischen Flüssigkeiten als Funktion der Zeit zu verstehen. Sie umfaßt Absorption, die Eiweißbindung, die Verteilung, den Transport zum Ort der gewünschten Wirkung. Biotransformation oder Metabolisierung, den diaplazentaren Übergang sowie die Elimination des Pharmakons und seiner Metaboliten."

Demnach versteht man unter Pharmakokinetik die Lehre von der qualitativen Auseinandersetzung zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon (14).

Je nach Applikationsart sind sehr verschiedene pharmakokinetische Effekte zu erwarten, für die nach SPEISER (77) folgende allgemeine Richtlinien gelten:
- Intravenöse Verabreichung und Inhalation wässriger Lösungen führt zu

einem raschen Einsetzen der Wirkung, einer starken Intensität des pharmakokinetischen Effektes und gegenüber anderen Applikationsarten schnelleren Ausscheidung des Arzneistoffs.

- Intramuskuläre und subkutane Verabreichung ergeben ein etwas langsameres Einsetzen der Wirkung, geringere Wirkungsintensität, jedoch längere Wirkungsdauer.

- Nach peroraler Verabreichung hängt das Einsetzen der Wirksamkeit vorwiegend von den chemischen Eigenschaften des Arzneistoffes ab und davon, ob dieser aus dem Magen oder Darm absorbiert wird, bzw. im Magen je nach Tierart inaktiviert wird (z.B. durch sauren pH-Wert usw.). Die Wirksamkeitskurve ist üblicherweise flacher (89).

- Rektale und perkutane Verabreichung führen gewöhnlich zu einem verzögerten Einsetzen der Wirkung und unterliegen hohen individuellen Schwankungen. Für die rektale Applikation ist einzuschränken, daß hierbei kaum allgemeine Richtlinien festzulegen sind, der Wirkungseintritt und die -intensität werden stark von einer evtl. Stuhlfüllung des Rektums beeinflußt (vergl. Abb. 3, 4, 5).

Der Einfluß der verschiedenen Applikationsarten auf die Arzneimittelwirkung im Hinblick auf Beginn, Intensität und Dauer des Effektes ist aus Abbildung 3 zu ersehen.

Neben den grundsätzlichen qualitativen Unterschieden in der Pharmakokinetik eines Arzneimittels nach verschiedenen Applikationsarten gibt es individuelle Verschiedenheiten bei den durch ein Medikament ausgelösten biologischen Reaktionen.

Die unterschiedlichen pharmakokinetischen Effekte bei intramuskulärer und rektaler Applikation des gleichen Kardiakums werden in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt. Jeder Versuch umfaßt mehrere Probanden. Bei i.m. -Injektionen von 250 mg Aminophyllin wird der maximale Wert des Blutspiegels nach etwa einer Stunde erreicht. Ein länger anhaltendes Plateau erstreckt sich über mehrere Stunden.

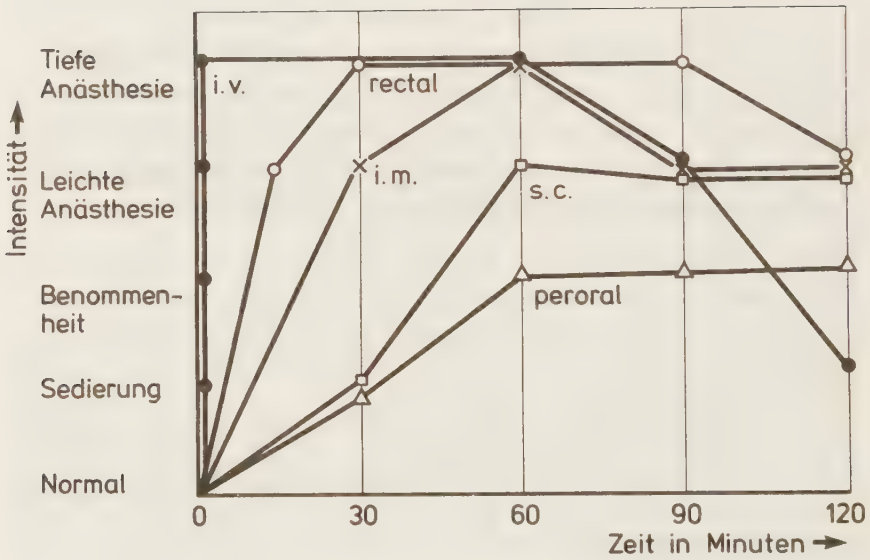

Abb. 3: Abhängigkeit des Beginns, der Intensität und der Dauer der pharmakologischen Wirksamkeit von der Applikationsart, dargestellt am Beispiel einer Na-Pentobarbital-Lösung (aus RITSCHEL [66])

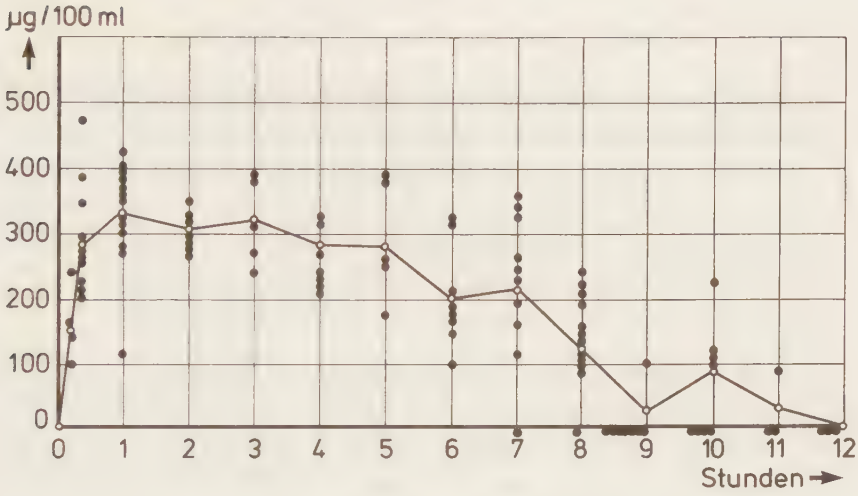

Abb. 4: Blutspiegelwerte von Theophyllin nach i.m. Applikation vom 250 mg Aminophyllin (aus THOMA [80])

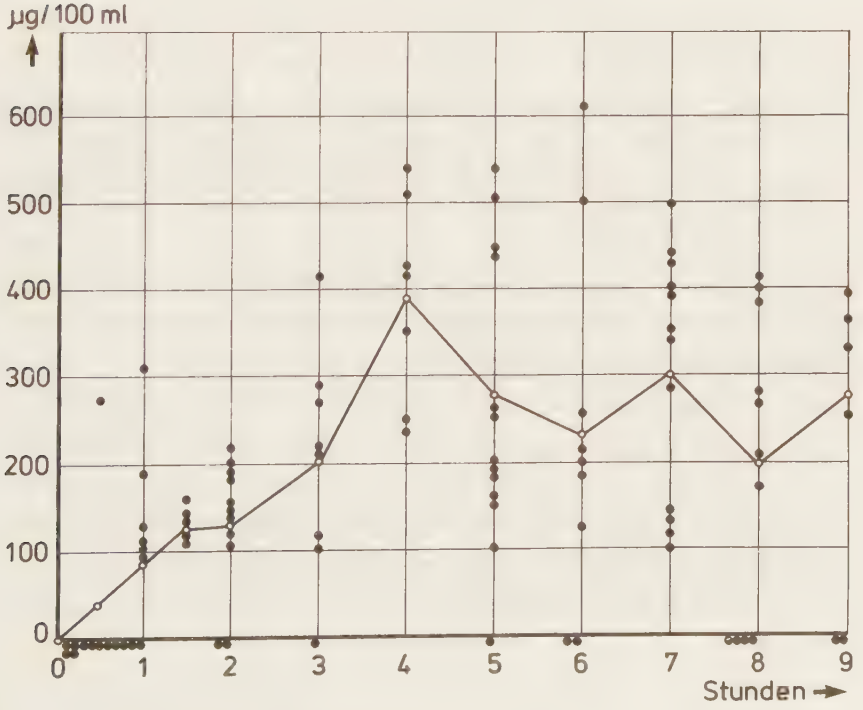

Abb. 5: Blutspiegelwerte von Theophyllin nach rektaler Applikation von 500 mg Aminophyllin in Suppositorien (aus THOMA [80])

Die rektale Applikation von 500 mg Aminophyllin, also der doppelten Dosis führt zu deutlich abweichenden Ergebnissen. Hier tritt erst nach etwa vier Stunden ein maximaler Wert in Erscheinung, der verhältnismäßig lange anhält. Auffällig ist die geringe Resorptionsquote, die über diese Applikationsform erreicht wird. Ebenso charakteristisch für die rektale Applikation ist eine auffallende individuelle Schwankung der Blutspiegelwerte, wie sie aus den Meßpunkten für die einzelnen Probanden hervorgeht.

Die enge Korrelation dieser pharmakokinetischen Parameter bedingt die biologische Verfügbarkeit eines Arzneistoffs, von der wiederum seine therapeutische Effektivität abhängt. Daraus ergibt sich eine direkte Abhängigkeit zwischen dem Applikationsmodus eines Pharmakons und seiner biologischen Verfügbarkeit, auf deren Definition noch ausführlicher eingegangen wird.

2.2.3.1.2. Wirkungslosigkeit oder Schädlichkeit

Viele Arzneistoffe sind im Hinblick auf ihre Wirkung oder Verträglichkeit an eine bestimmte Applikationsart gebunden. Zahlreiche Nebenwirkungen sind außer auf Überdosierung oder Kumulation auf unsachgemäße Applikationsarten zurückzuführen (88).

Einige stark wirksame Arzneistoffe können intravenös nicht gegeben werden, andere können überhaupt nicht parenteral verabreicht werden, da sie zu einer starken Gewebsreizung führen.

Daneben gibt es eine Reihe von Arzneistoffen, die bei allen Applikationsarten wirksam wären, in verschiedenen Organen aber zerstört oder inaktiviert werden, weshalb für derartige Pharmaka bestimmte Applikationsarten nicht opportun sind. Andere wiederum sind bei bestimmter Applikation infolge zu geringer Resorption oder aus anderen pharmakologisch bedingten Gründen unwirksam.

So ist die subkutane Verabreichung von g-Strophantin sehr wirksam, die perorale Applikation praktisch unwirksam (66), das gleiche gilt für Insulin, das nur bei parenteraler Applikation effektiv ist (52).

Allgemein gilt, daß Pharmaka, die praktisch fettunlöslich sind, wie z.B. dialkylierte Amide, bei parenteraler Verabreichung wirksam sind, nicht jedoch bei oraler Gabe (19).

Pharmaka aus den Arzneistoffgruppen der Antibiotika und Chemotherapeutika sind häufig dadurch gekennzeichnet, daß sie bezüglich ihrer Wirksamkeit bzw. der Vermeidung schädlicher Nebenwirkungen an eine bestimmte Applikationsart gebunden sind.

So weist GARRETT (18) darauf hin, daß die mögliche Zersetzung eines Pharmakons in den Flüssigkeiten des Gastrointestinaltraktes und in anderen Körperflüssigkeiten berücksichtigt werden muß:
Das Muskelrelaxans p-Chlorobenzaldehyd-oxim, das parenteral aktiv, jedoch oral inaktiv ist, unterliegt durch den sauren Mageninhalt einer schnellen Hydrolyse zu p-Chlorbenzaldehyd. Das Antibiotikum Streptotozin und das Antileukämikum N-Nitroseharnstoff sind bei den pH-Werten des Dünndarms und des Blutes außerordentlich instabil.
Nach oraler Zufuhr von Penicillin G erscheint nur ein kleiner Teil im Blut (42), ca. 20 % der oral gegebenen Dosis sind im Sammelurin nachweisbar (88). Der ß-Lactamring ist nicht säurestabil und wird im sauren Milieu des Magens außerordentlich rasch abgebaut, zudem ist die intestinale Resorption gering und unzuverlässig, sodaß auch rektale Applikationen unzweckmäßig sind (88) und Penicillin G parenteral appliziert werden muß.

Einige Sulfonamide werden fast gar nicht resorbiert, kommen also für eine parenterale Gabe nicht in Frage. Sie werden bei bakteriellen Infektionen des Darmes angewandt, um dort lokal bakteriostatisch zu wirken. Dazu gehören Sulfaguanidin und Phthalylsulfathiazol (42).

Ebenfalls Lokaltherapeutika, doch nur zur topischen Applikation, sind Xanthocillin und Amphomycin, bei denen wegen ihrer geringen Resorbierbarkeit und hohen Toxizität eine systemisch-orale oder parenterale Anwendung ausgeschlossen ist. Amphomycin bewirkt, intramuskulär injiziert, nephrotoxische und kardio-vasculäre Reaktionen. Auch die klinische Anwendung von Neomycin ist wegen der nephrotoxischen und ototoxischen Nebenwirkungen auf topische und lokal-orale Anwendungen beschränkt. Bei Streptomycin verbietet sich die intravenöse Injektion wegen der schnellen Anflutung mit toxikologisch bedenklichen Spitzenwerten und bei Fusidinsäure die intramuskuläre, da sie zu lokalen Nekrosen führt (86).

Andererseits ist bei der lokalen Applikation von Antibiotika die Gefahr der möglichen Sensibilisierung des Organismus und anschließender allergischer Reaktionen zu beachten, das gilt besonders für Arzneistoffe aus der Gruppe der Penicilline.
Nach WALTER (88) und KUSCHINSKY (42) ist die oberflächliche Applikation von Penicillin in Form von Pudern, Salben, Mundpastillen, halbkosmetischen Zubereitungen und Augentropfen abzulehnen, dasselbe gilt auch für die Zufuhr als Aerosol.

2.2.3.2. Applikation von Impfstoffen

Die Immunisierung des Organismus durch Schutzimpfung ist durch parenterale und lokale Impfstoffapplikation möglich. Bei parenteralen Verfahren ist die Ausbildung einer Immunität abhängig von der Verteilung der Antigene im Organismus und ihrem Kontakt mit den Zielorganen Milz, Lymphknoten, Knochenmark u.a.m.

Bei der lokalen Immunisierung richtet sich der Applikationsort des Impfstoffs nach der Eintrittspforte des Erregers und nach dem Ort der Erregermanifestation im Organismus. Dementsprechend vielfältiger sind die

möglichen Applikationsmethoden und ihre Wirkungsweisen. Einen Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten einer Impfstoffapplikation gibt die anschließende Tabelle.

Gruppe	Definition	Applikationsarten
parenterale Schutz-impfung	Einverleibung des Antigens durch künstliche Umgehung der Körperoberfläche mittels Injektion	subkutan, intramuskulär intravenös intraperitoneal intracerebral intrapulmonal
lokale Schutz-impfung	Einverleibung des Antigens durch Inkontaktbringen mit den Körperoberflächen (Haut oder Schleimhaut)	oral, enteral, rektal, nasal (Spray, Aerosol), tracheal, pharyngeal, vaginal, intrauterin, konjunktival, intramammär, kutan, über die Wunde

Tab. 4 : Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten einer Applikation von Impfstoffen im Rahmen einer aktiven Immunisierung

2.2.3.2.1. Wirkung und unterschiedliche Wirksamkeit

Abhängig davon, ob ein Antigen lokal oder parenteral appliziert wird, ergeben sich unterschiedliche Immunreaktionen. Entsprechend beeinflußt die Applikationsmethode bei einer Impfung, neben anderen Faktoren (Impfling, Impfstoff) den Erfolg einer Immunisierung, d.h. ihre Ausbildung, Höhe und Dauer.

Bei einer parenteralen Immunisierung wird das Antigen über das Blut in Kontakt mit den zirkulierenden Anteilen des Immunsystems gebracht und gelangt weiter an die primär affinen Organe und deren Lymphzentren. In der Milz kommt es nach der Stimulierung von antigen-sensitiven Zellen hauptsächlich zur Produktion von IgM 19S- und IgG 7S-Antikörpern. Ein geringer Teil des parenteral applizierten Antigens gelangt aus den Gefäßen in die Lamina propria der Schleimhaut. Die dort vorliegenden immunkompetenten Zellen werden, ähnlich wie in der Milz, zur IgM- und IgG-Produktion angeregt. Darüber hinaus kommt es aber auch bei hohen Antigendosen zur Produktion von IgA-Antikörpern, die größtenteils, unter Kopplung an das - secretory piece -, selektiv in die Sekrete als IgA 11S abgegeben werden. Ein geringer Teil gelangt als IgA 7S ungekoppelt in die Gefäße.

Die parenterale Immunisierung bewirkt demnach eine überwiegend humorale Immunität mit gleichzeitig erhöhter immunitärer Abwehrlage der enteralen Schleimhaut.

Bei der lokalen Antigenzufuhr kommt es im peripheren lymphoiden Gewebe zunächst zu einer zellulären Immunreaktion (33, 75). In der Lam. propria werden antigen-sensitive Zellen vorwiegend zur Produktion von IgA-Antikörpern provoziert (8, 24, 75, 81, 91), die als IgA 11S ins Sekret abgegeben werden und eine Immunbarriere an der Schleimhaut aufbauen.

Die orale Applikation korpuskulärer Antigene führt neben der lokalen Immunität an den Schleimhäuten des Digestionstraktes auch zu einer generellen Immunität (5, 28, 29, 44, 47, 48, 65, 94). Nach INTORP (33) bewirkt bei lokaler Immunisierung erst ein Antigenüberschuß immunologische Allgemeinreaktionen, und umgekehrt kann nur unter besonderen Umständen durch parenterale Antigenapplikation eine lokale Immunantwort ausgelöst werden (29).

Einige Autoren (5, 65, 94) formulieren entschiedener, daß nach einer

Antigenapplikation immer beide Immunsysteme angesprochen werden, gleichgültig, ob die Induktion von einer lokalen oder parenteralen Antigenzufuhr ausgeht. "Jede lokale Immunisierung ist somit auch immer gleichzeitig eine systemische und umgekehrt" (94).

Die Wahl der Applikationsart bei lokaler Immunisierung wird mitbestimmt von dem Grundgedanken, daß die Immunisierung den höchsten Wirkungsindex erreicht, wenn das Impfstoffantigen denselben Weg nimmt, wie die pathogenen Erreger bei einer natürlichen Infektion (26, 61, 85, 86), was in zahlreichen Arbeiten, die z.T. von GERBERMANN (20) und RAETTIG (62) zitiert werden, bestätigt wurde.
Der Ort der lokalen Applikation eines Impfstoffs ist neben dessen Eigenschaften, der Dosisgröße und Applikationshäufigkeit mitbestimmend für die zeitliche Ausbildung, den Grad und die Dauer der generellen Immunität (44, 50, 54, 56, 62, 71, 73, 76, 79). Hier besteht, was die Wirksamkeit angeht, eine enge Korrelation zwischen Impfstoffart, Dosis und Impfrhythmus.

Zunächst muß man unterscheiden zwischen Lebendimpfstoffen, Impfstoffen aus inaktivierten Erregern und Toxoidimpfstoffen. Lebendimpfstoffe lassen sich in der Regel ohne große Wirksamkeitsunterschiede sowohl parenteral wie lokal applizieren. Handelt es sich jedoch um stark attenuierte, avirulente Impfkeime so muß die Impfdosis, um dieselbe Wirksamkeit zu erreichen, bereits bis zu zehnfach erhöht werden. Bei den anderen Impfstoffarten ist dagegen bei der lokalen Applikation eine hundert- bis tausendfach größere Antigen- bzw. Toxoidmenge notwendig. Beispiele für diese Beziehungen sind in der Tabelle 5 zusammengestellt.

Impfstoff	Applikationsart		Dosis	Zahl der Impfungen	Wirksamkeit in %
Tetanus-Toxoid	subkutan		2 Lf	1	100
	oral	Mundsonde	200 Lf	1	55
		Trinkwasser	2000 Lf		0
	intranasal		100 Lf	1	93
	Wundimpfung		10 Lf	1	100
wärmeinaktivierte Pasteurella-Keime	subkutan		$1X10^{10}$	1	100
	oral	Mundsonde	$1X10^{10}$	10	80
		Trinkwasser	$1X10^{10}$	10	60
	intranasal		$6X10^{9}$	1	100
wärmeinaktivierte Escherichia coli-Keime	oral/Milchaustauscher		$1X10^{11}$	10	100

Tab. 5: Wirksamkeitsvergleich zwischen verschiedenen lokalen Impfungen und der parenteralen Impfung mit Bakterien-Vaccinen

MARWIK und Mitarbeiter (44) berichten über vergleichende Untersuchungen zur spezifischen generellen Immunität, die bei verschiedenen lokalen Applikationsverfahren entsteht; gleichzeitig werden Erkenntnisse über die unspezifische Immunität mitgeteilt, die durch lokale Antigenapplikation bewirkt wird. Die Wirksamkeit der oralen, nasalen und rektalen Impfung mit formaldehyd-inaktiviertem Poliomyelitisvirus und nachfolgender oraler

Testinfektion mit dem Columbia SK-Virus sind in der Abbildung 6 dargestellt. Sie veranschaulicht die signifikant bessere unspezifische Immunität, die nach oraler Impfstoffapplikation gegenüber der nasalen entstanden ist. Die rektale Verabreichung ergibt den geringsten Wirksamkeitsindex und damit die höchste Mortalitätsrate bei einer Kontrollinfektion.

Die Abhängigkeit der Wirkung einer oralen Impfung von der Dosierung des Antigens und dem Impfrhythmus beweisen die Untersuchungen von RAETTIG (61) über die spezifische Impfung von Mäusen gegen Salmonellen-Enteritis (S. typhi murium).

Bei den Untersuchungen zur Impfdosierung wurde ein gleiches Gesamtvolumen von Impfstoff mit unterschiedlicher Keimzahl auf 10 Tage verteilt verfüttert. Die anschließende Infektionsbelastung ergab für die Mortalitätsrate der mit unterschiedlicher Keimzahl immunisierten Mäuse die Summenkurve in Abbildung 7, die eine Abnahme der Mortalität mit steigender Keimzahl in den Impfdosen angibt.

Bei verschiedenen Vaccinationstechniken sind nach den Untersuchungen von MONREAL et al. (50, 51) unterschiedliche Minimaldosen zur Induzierung einer Antikörperbildung notwendig.

Gleiche Impfstoffgesamtvolumina mit derselben Keimzahl sind bei den Untersuchungen zur Impfrhythmik in vier Versuchstiergruppen verteilt auf 20 Tage, vom 11. - 20. Tag, vom 16. - 20. Tag und am 20. Tag verfüttert worden. Als Ergebnis nach Infektionsbelastung konnte eine bessere Wirksamkeit häufigerer kleiner Impfstoffdosen gegenüber weniger größeren Dosen festgestellt werden (Abb. 8).

Die Wirksamkeit oraler Immunisierung gegen enterale Infektionen wie Salmonellosen, Ruhr und Cholera ist dadurch gekennzeichnet, daß sie im Falle einer Infektion auch die Morbidität senkt, während bei der parenteralen Schutzimpfung und der dadurch hervorgerufenen überwiegend humoralen Immunität nur der Krankheitsverlauf und die Letalität reduziert werden.

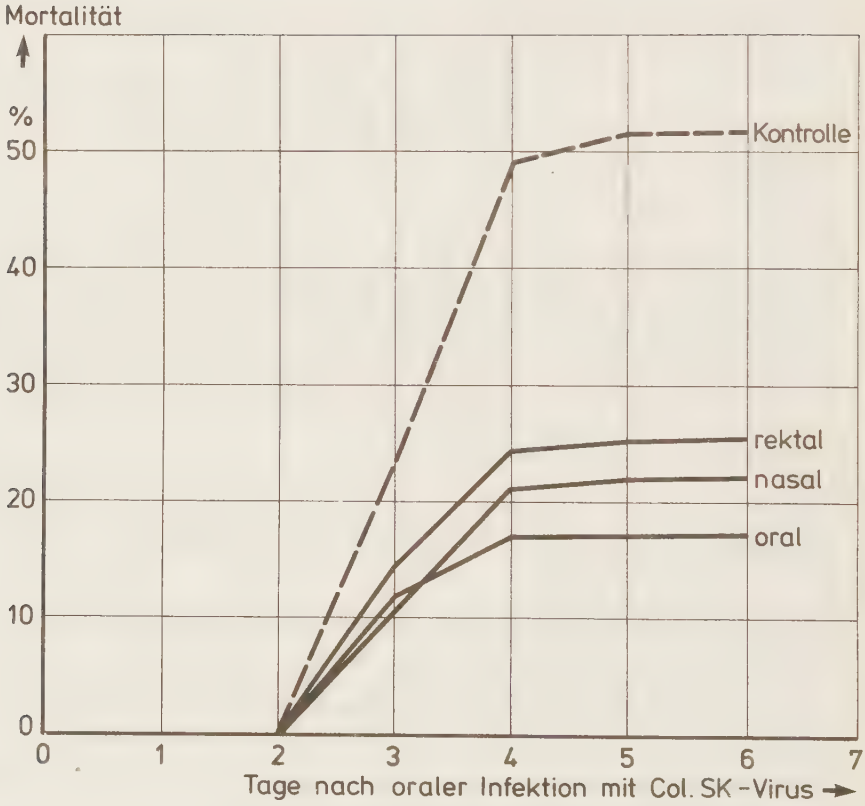

Abb. 6: Unspezifische Impfung mit Poliomyelitis-Antigen (8 Versuche mit 600 Mäusen) (aus MARWIK et al. [44])

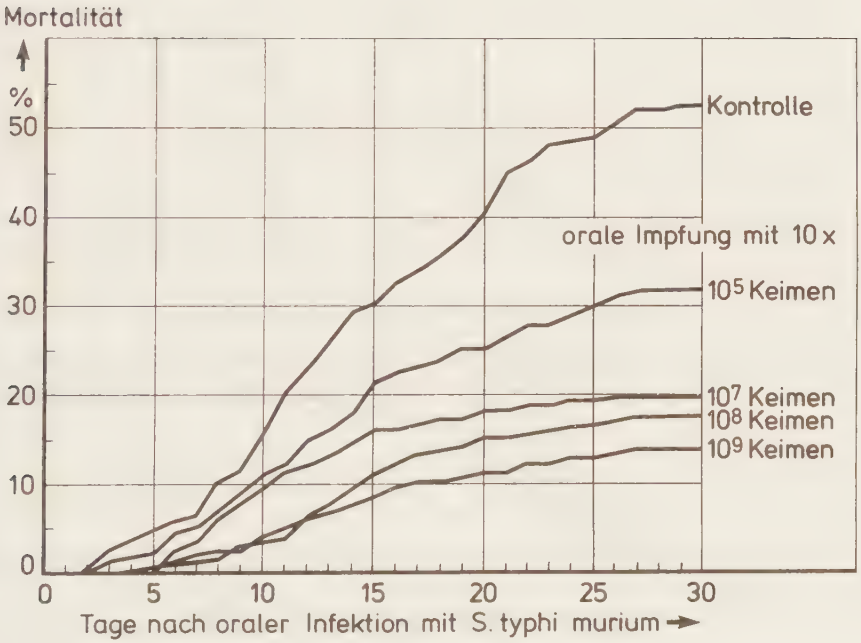

Abb. 7: Summenkurve der Mortalität nach Impfung mit fallenden Antigenmengen (10^9 - 10^6 Keime/ml) und anschließender Infektionsbelastung (aus RAETTIG [61])

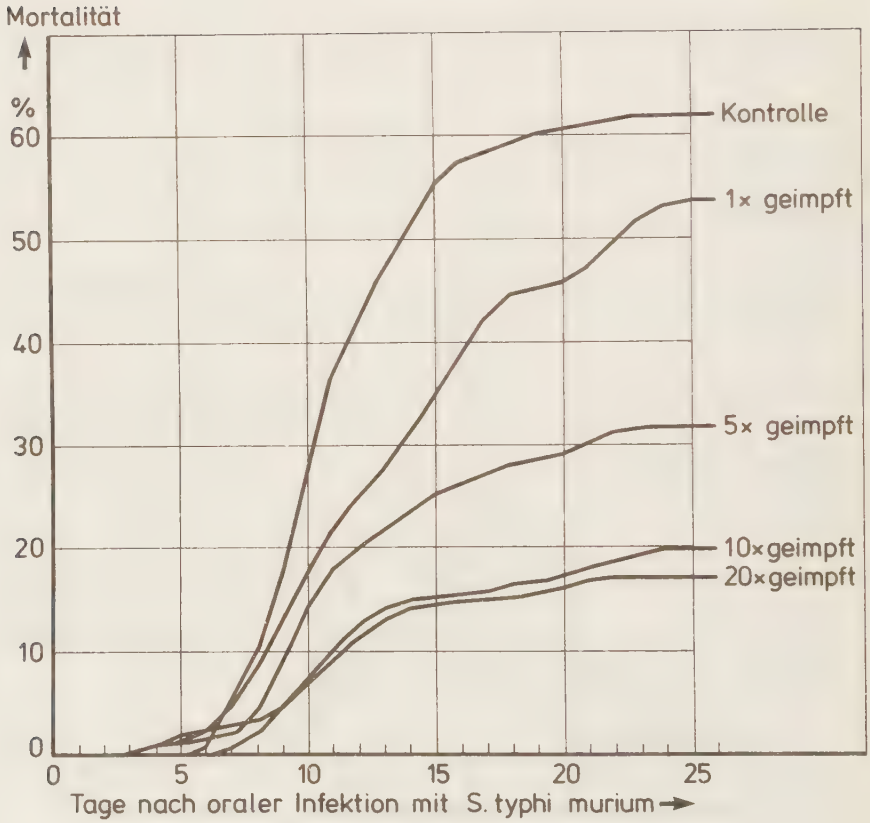

Abb. 8: Summenkurve der Mortalität nach Impfung mit konstanter Gesamtdosis aber verschiedenem Impfrhythmus und anschließender Infektionsbelastung (aus RAETTIG [61])

Somit ist nur die lokale Immunisierung in der Lage, die epidemische Entwicklung einer Infektion zu kupieren (58, 59, 60).

Die Entstehungsweise der generellen Immunität infolge einer lokalen Immunisierung ist letztlich noch ungeklärt, HOF und FINGER (28) beschreiben drei verschiedene Möglichkeiten, die diskutiert werden.

Theorie A: Antigene passieren, je nach ihrer Art durch Pinocytose oder Persorption, in unveränderter Form die Schleimhautbarriere und gelangen in die Zirkulation, was zur antigenen Stimulierung von Milz und Lymphknoten führt (Abb. 9).

Theorie B: Nach oraler Immunisierung werden in der Darmschleimhaut vorhandene immunkompetente Vorläuferzellen stimuliert, sich zu Antikörper produzierenden Plasmazellen zu differenzieren. Die von ihnen lokal in der Schleimhaut synthetisierten Immunglobuline werden sowohl in den Darm, als auch in die Zirkulation abgegeben (Abb. 10).

Theorie C: Die immunkompetenten Vorläuferzellen werden nach Antigenapplikation spezifisch stimuliert, in die enteralen Lymphknoten und in die Milz zu wandern, und dort eine humorale Immunantwort zu bewirken (Abb. 11).

Bei der Beurteilung dieser drei Möglichkeiten muß man zumindest bei der lokalen Impfung mit abgetötetem Antigen den Schwerpunkt auf die beiden letztgenannten Theorien legen, bei denen für die Entstehung der generellen Immunität überwiegend die lymphatischen Strukturen der Schleimhaut verantwortlich sind.

Dafür spricht auch die Tatsache, daß z.B. nach oraler Immunisierung humoral vor allem IgA nachzuweisen sind, und zwar etwa fünfmal mehr als IgM und IgG. Die lymphatischen Strukturen des Darmes sind auch von der anatomischen Anordnung her in besonderem Maße für die direkte Reaktion mit oral verabfolgtem Antigen geeignet. Durch ihre Nähe zum Intestinal-

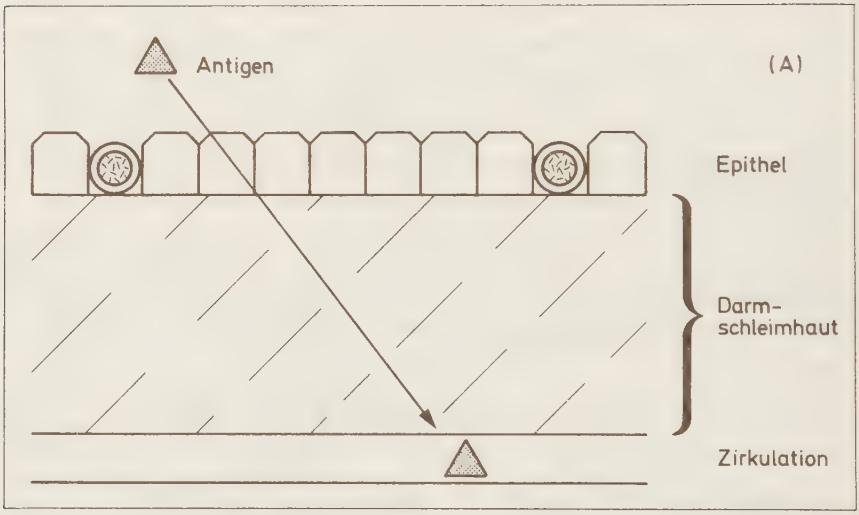

Abb. 9: Antigen gelangt durch Persorption bzw. durch Pinozytose in die Zirkulation. (aus HOF und FINGER [28])

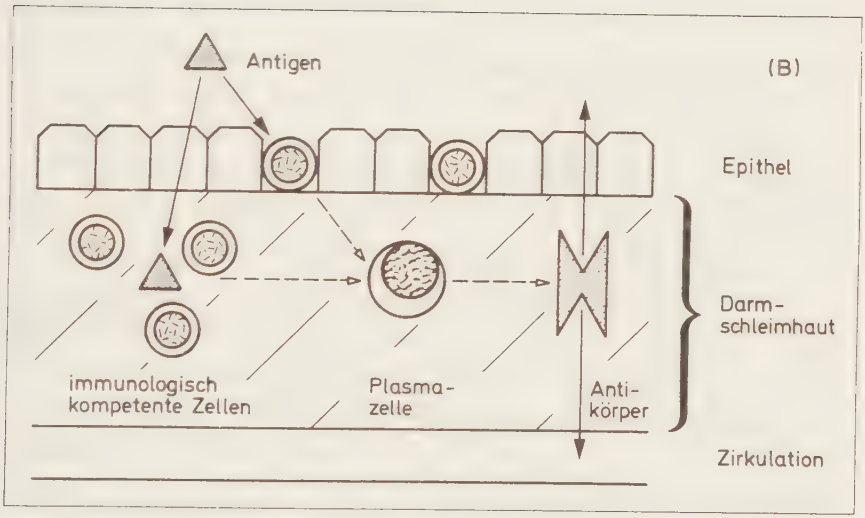

Abb. 10: Antigen gelangt in die Darmwand und stimuliert dort immunkompetente Zellen, die eine terminale Differenzierung zu Antikörper produzierenden Plasmazellen erfahren. Die Antikörper werden nicht nur ins Darmlumen, sondern auch in die Zirkulation abgegeben. (aus HOF und FINGER [28])

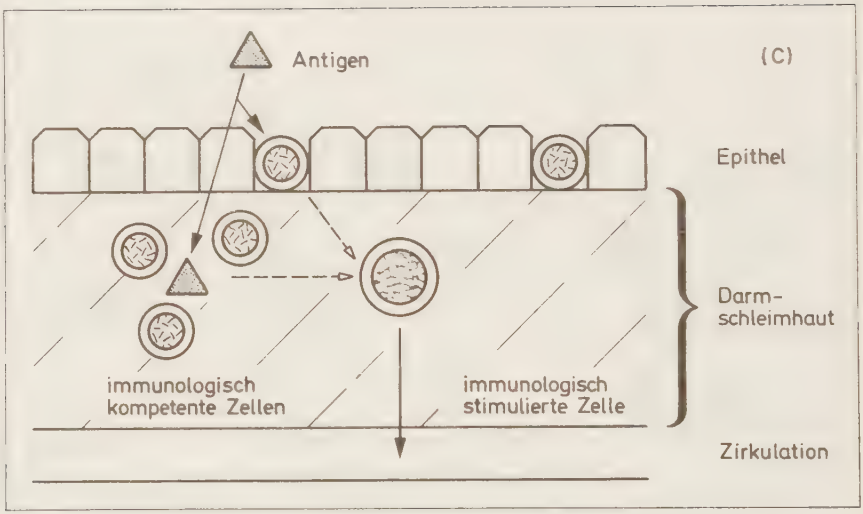

Abb. 11: Antigen gelangt in die Darmwand und stimuliert immunkompetente Zellen, die dann auswandern. (aus HOF und FINGER [28])

lumen sind die interepithelialen sowie die in den Peyerschen Platten und in der Lam.propria mucosae gelegenen Lymphozyten am ehesten in der Lage, mit oral verabreichten Antigenen zu reagieren.

Die angedeutete Komplexität immunologischer Vorgänge macht die Abhängigkeit der resultierenden Immunität von der Applikationsart des Antigens deutlich erkennbar. Andere Faktoren, die das Ergebnis einer Schutzimpfung außerdem beeinflussen, werden hier außer acht gelassen.

Dabei sind Unterschiede im Wirkungsindex zwischen parenteraler und lokaler und innerhalb lokaler Immunisierungsverfahren gegeben.

Aus der Fülle möglicher Beispiele für die unterschiedliche Wirksamkeit einer Immunisierung, bedingt durch verschiedene Applikationsformen, sind einige herausgegriffen.
Bei der Impfung gegen die ansteckende Schweinelähmung mit Kulturvirus-Vaccinen dauert die Immunität nach subkutaner Immunisierung länger an als nach oraler (38).

Die Eintrittspforte für das Virus der Newcastle Disease sind die Schleimhäute des Respirations- bzw. oberen Digestionstraktes, dementsprechend ist die tracheale Applikation des Impfstoffs die wirksamste (50). Die intramuskuläre Verabreichung ergibt eine weniger belastbare Immunität als die subkutane Impfung (10).

Bei der Vaccinierung gegen die Aviäre Encephalomyelitis wurden im Vergleich zwischen intramuskulärer, Wing-Web und oraler Applikation, bei der ersteren die besten Ergebnisse erzielt (70).

Die Rotlaufimpfung der Schweine darf nur streng subkutan in die lockere Unterhaut des Ohrgrunds erfolgen, eine Impfung unter die Fascie oder in den unmittelbaren Bereich des Ohrgrunds bewirkt eine unvollkommene Resorption und infolgedessen einen unvollkommenen Impfschutz (56).

2.2.3.2.2. Schädlichkeit

Die Schadwirkung eines Impfstoffs kann außer in seiner Antigenwirkung, seiner Gewebsinkompatibilität, vornehmlich der der Adjuvantien, in einer für eine Impfung inopportunen Disposition des Impflings und seiner fehlerhaften oder falschen Applikation begründet sein.

Die Wirkungsabhängigkeit des Rotlauf-Adsorbatimpfstoffs von seiner subkutanen Applikation wurde schon erwähnt, zusätzlich ist bei einer andersartigen Verabreichung - in die Fascie oder zu nahe am Ohrknorpel - die Gefahr der Nekrosenbildung gegeben.

Bei der Tollwutschutzimpfung des Menschen mit Hempt-Vaccine wird ebenfalls eine streng subkutane Applikation postuliert, die zur Vermeidung schockartiger Reaktionen nicht an der gleichen Stelle wiederholt werden darf (16). Intrakutane Injektionen können zu erheblichen Lokalreaktionen auch mit Beteiligung der regionären Lymphknoten führen.

Für das Auftreten von Virus-fixe-Infektionen bei der Tollwutschutzimpfung des Hundes mit Karbol-Glycerin-Vaccine wurde von GRAUSGRUBER die Applikationsart verantwortlich gemacht. Nach der subkutanen Testimpfung mit Virus-fixe wurden trotz großer Virusmengen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet, wohingegen bei der intramuskulären Injektion 5 von 14 Hunden 10 bis 12 Tage p.i. unter typischen Symptomen der Impfwut ad exitum kamen. Untersuchungen im Rahmen der Tollwutbekämpfung zum Infektionsspektrum des an Meerschweinchen adaptierten Flury-Stammes zeigten, daß eine intracerebrale Applikation bei kleinen Versuchstieren, Hunden und Schafen Paresen und Paralysen mit meist tödlichem Ausgang provoziert, wohingegen die intramuskuläre Applikation bei Kaninchen, Schafen und Hunden keine klinischen Symptome verursacht (56).
Bei der vergleichenden Impfung mit Lebend-Impfstoffen gegen Aviäre Encephalomyelitis bewirkten die intramuskulären und Wing-Web-Applikationen hohe Verluste, die bei oraler oder intragluvialer Verabreichung ausblieben (6).

2.2.4. Biologische Wertigkeit von Applikationsformen

Bei vergleichender Beurteilung chemisch äquivalenter Arzneimittel, wie auch bei der Beurteilung neuer Pharmaka interessieren Parameter, die einen Einfluß haben auf die Wechselwirkung des Arzneistoffs mit dem Organismus. Solche Daten geben Auskunft z.B. über die Geschwindigkeit der Absorption aus der jeweiligen Applikationsform. Damit läßt sich die Wirkungsdauer eines Arzneistoffs voraussagen, bzw. das korrekte Dosierungsschema und die optimale Applikationsform zur Erzielung erforderlicher therapeutischer Konzentrationen errechnen (nach v. KÜRTEN [40]).

Die Wirkung eines Medikaments oder Impfstoffs in einem Säuger-Organismus hängt davon ab, welche Mengen des Wirkstoffs an die Stellen kommen, an denen er seine pharmakologischen, chemotherapeutischen und antigenen Eigenschaften entfalten soll, und wie lange er dort bleibt. Nach der Liberation des Wirkstoffs aus seiner Formulierung unterliegt er nach Resorption und Distribution der Metabolisierung und wird anschließend eliminiert. Da die Verweildauer eines Medikaments am Aktionsort für den Erfolg der Behandlung einer Krankheit entscheidend ist, erhebt sich die Notwendigkeit, die zeitlichen Verhältnisse der Verteilung als Funktion von Dosis und Art der Verabreichung möglichst detailliert und quantitativ zu erfassen. Veränderungen in der Geschwindigkeit der Verteilung und den Mengen in den verschiedenen Kompartimenten nach unterschiedlicher Applikation können der Applikation oder Freigabegeschwindigkeit aus der Arzneiform zugeschrieben werden. Auf Grund der Bestimmung, wieviel von einem Medikament relativ zur Zeit in den verschiedenen Räumen ist, kann man die biologische Wertigkeit verschiedener Applikationsformen vergleichen (39).

2.2.5. Biologische Verfügbarkeit applizierter Wirkstoffe

Da nach GARRETT (39) die Wirkung eines Medikaments abhängig ist von seinem quantitativen und zeitlichen Vorhandensein in der Biophase, ergibt sich bei der Formulierung eines Wirkstoffs die Frage, welche Arzneiform und damit unmittelbar zusammenhängend, welche Applikationsart die höchste Arzneistoffkonzentration im Organismus hervorruft.

Gleichzeitig sollte, sofern seine physikalisch-chemischen bzw. antigenen Eigenschaften das erlauben, ein Arzneistoff bzw. Impfstoff durch unterschiedliche Formulierung für verschiedene Applikationsformen zur Verfügung gestellt werden. Damit sind unterschiedliche Zubereitungen mit demselben Wirkstoffgehalt und gleichem Wirkstoff auf die Beantwortung zweier Fragen hin zu überprüfen.

Zum einen: "Wieviel eines Arzneistoffs wird aus der Arzneiform vom Organismus absolut absorbiert?"
Zum anderen: "Welches ist die relative Absorption eines Arzneistoffs vergleichend in zwei oder mehreren verschiedenen Arzneiformen?" (nach RITSCHEL [66])

Diese Frage nach der Menge des aus seiner Darreichungsform absorbierten Arzneistoffs, d.h. seiner Verfügbarkeit für den Organismus, führt zu einem Begriff, dessen Bedeutung für die Wirkung eines Arzneimittels erst in den letzten Jahren zunehmend diskutiert wird, dem der "biologischen Verfügbarkeit".

2.2.5.1. Definitionen

a) MUTSCHLER (52):
"Unter der biologischen Verfügbarkeit eines Arzneistoffs versteht man den Teil des Pharmakons, der aus der Arzneiform in aktiver Form in die Blutbahn bzw. an den Wirkungsort gelangt."

b) RITSCHEL (66):

"Die Verfügbarkeit eines Arzneistoffes zur Absorption, die auch als Wirkungsgrad der Absorption bezeichnet werden kann, wird als jene Arzneistoffmenge in Prozent definiert, die aus einer verabreichten Arzneiform absorbiert wird."

c) LEVY (43):

"Biologische Verfügbarkeit ist das Verhältnis der Menge des unveränderten Arzneistoffes, welche nach Verabreichung einer Testdosis die systemische Zirkulation erreicht, zu der nach Verabreichung einer Standardarzneiform".

d) RITSCHEL (66):

"Die biologische Verfügbarkeit wird als die Beziehung zwischen dem Wirkungsgrad der Absorption eines Testpräparates zu einem Standardpräparat definiert, wobei der Wert in Prozent angegeben ist."

Die Definitionen c und d unterscheiden sich von a und b dadurch, daß in ihnen als Meßgröße die biologische Verfügbarkeit eines Standardpräparates eingeführt ist; d.h. a und b definieren die absolute, c und d die relative Verfügbarkeit.

Die absolute Verfügbarkeit ist nicht für alle Arzneistoffe zu ermitteln, da zu ihrer Bestimmung die nicht in jedem Fall praktikable intravenöse Verabreichung notwendig ist. Bei der vergleichenden Betrachtung verschiedener Applikationsmethoden und Arzneiformen mit demselben Wirkstoffgehalt ist die relative biologische Verfügbarkeit von größerer Aussagekraft.

HEILMANN (25):

"Unter biologischer Verfügbarkeit wird die Menge an Wirkstoff verstanden, die zeitabhängig vom Organismus resorbiert wird und an den Wirkort gelangt."

Bei dieser Definition ist gegenüber den oben angegebenen die Zeitabhängigkeit als Parameter eingeführt, der z.B. bei RITSCHEL nur in der Berechnung von "% absorbiert" ein zu berücksichtigender Faktor ist.

- Die biologische Verfügbarkeit darf nicht mit der Berechnung "% absorbiert" verwechselt werden. Bei dieser Methode handelt es sich um die Bestimmung des in einem bestimmten Zeitraum absorbierten Arzneistoffanteiles von der insgesamt absorbierten Arzneistoffmenge (66). -

2.2.5.2. Bedeutung

Das Problem der biologischen Verfügbarkeit wird erst seit wenigen Jahren in seiner Bedeutung erkannt und in zunehmendem Maße diskutiert. Ausgelöst wurde es durch die sogn. Chloramphenicol-Affäre in den USA, als sich herausstellte, daß Chloramphenicolkapseln mit demselben Wirkstoffgehalt je nach Formulierung in ihrer biologischen Verfügbarkeit zwischen "wirksam" und "unwirksam" schwankten. Von den daraufhin unter dem Aspekt der biologischen Verfügbarkeit überprüften Arzneimitteln auf dem amerikanischen Markt, erwiesen sich 300 von den ca. 2800 Präparaten in etwa 4000 Formulierungen als unwirksam (74).

Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen Arzneimitteln mit ein und demselben arzneilich wirksamen Bestandteil können so groß sein, daß sich daraus schwerwiegende Änderungen in der klinischen Wirksamkeit und den Nebenwirkungen ergeben (95), eine Tatsache, die bei den neuen gesetzlichen Vorschriften für die Registrierung von Arzneimitteln berücksichtigt worden ist.

2.2.6. Beeinflussung der biologischen Verfügbarkeit

Das Ausmaß und die Geschwindigkeit mit der ein verabreichtes Arzneimittel die Verteilungsflüssigkeiten erreicht, kann sowohl durch biochemische und physiologische Faktoren als auch durch Faktoren, die in der Darreichungsform begründet sind, stark beeinflußt werden. Entsprechend

unterscheidet man zwischen:

1.) physiologisch veränderte Bioverfügbarkeit,
2.) durch die Darreichungsform veränderte Bioverfügbarkeit. (1)

Die Applikationsmethode ist ein Faktor, der bei der Beurteilung der Bioverfügbarkeit und besonders im Hinblick auf ihre mögliche Verbesserung nicht außer acht gelassen werden darf. Besonders bei Arzneistoffen, die in großer Vielfalt zubereitet werden können, ist die Verabreichungsart als bestimmender Faktor bei der angestrebten Optimierung einer Arzneimittelwirkung in Betracht zu ziehen.

2.2.6.1. Physiologische Faktoren

Als Beispiel für das Schicksal eines Pharmakons im Organismus und die Beeinflussung seiner Bioverfügbarkeit durch physiologische Faktoren werden die Gegebenheiten bei der oralen Applikation kurz besprochen.

Ein oral verabreichtes Arzneimittel muß zahlreiche Flüssigkeiten, Gewebe und Enzymsysteme passieren, bevor es den großen Kreislauf erreicht. Einer der wichtigsten physiologischen Faktoren, welche die Menge intakten Wirkstoffs bestimmen, die schließlich den großen Kreislauf erreicht, ist der Metabolismus des Arzneimittels während der Passage durch die Darmwand und die Leber, bevor das hepatische venöse Blut erreicht wird. Sofern nicht ein Arzneimittel auf intravenösem und oralem Wege untersucht wird, ist es absolut unmöglich, festzustellen, ob Abweichungen in der Arzneimittel-Bioverfügbarkeit insgesamt mehr auf die "Wirkung beim ersten Durchgang" zurückzuführen sind, oder ob sie von Änderungen der Darreichungsform verursacht wurden. Die Entleerungsgeschwindigkeit des Magens, pH-Verhältnisse, die Darmpassagezeit, die Gallensekretion und den Schleimfluß beeinflussende Faktoren können gleichfalls sehr stark zur endgültigen Bioverfügbarkeit des Arzneimittels beitragen. Die Gesetz-

mäßigkeit in der Ausscheidung eines Arzneimittels aus dem Blut kann sich ändern, und zwar sowohl durch Faktoren wie die Blutzufuhr zum Magen-Darm-Kanal, zu den peripheren Organen und dem enterohepatischen Kreislauf, als auch ferner durch Schwankungen in der Nierenausscheidung aufgrund von Änderungen des Harn-pH, sowie durch Krankheiten, die dazu führen, daß sich eine abnormale Menge Arzneimittel an Blut- und Gewebeproteine bindet.

Substanzen werden an einer oder an mehreren Stellen metabolisiert, im Darm, in der Leber und in der Niere. Am Ort ihrer Metabolisierung sind Schwankungen in der enzymatischen Aktivität möglich, oder das Enzymsystem bzw. die Enzymsysteme werden während der Zeit gesättigt, in der sich die Substanz im Körper befindet. Wenn der mögliche Einfluß dieser Faktoren nicht beachtet wird, können die in Studien mit Darreichungsformen enthaltenen Daten als allein durch die Darreichungsform veränderte Bioverfügbarkeitswirkungen interpretiert werden, während in Wirklichkeit irgendein physiologischer Faktor weitgehend für die beobachteten Phänomene verantwortlich ist.

Es ist niemals sicher, ob ein oral verabreichtes Arzneimittel vollständig verfügbar ist, oder ob seine Bioverfügbarkeit von pharmazeutischen oder physiologischen Faktoren beeinträchtigt worden ist (1).

2.2.6.2. Verschiedene Zufuhrwege

Ein Arzneistoff, der in verschiedenen Arzneiformen und auf verschiedenen Applikationswegen verabreicht wird, differiert in der Menge des absorbierten Anteils und in bezug auf Intensität und Dauer der Wirkung.

Zur Prüfung der biologischen Verfügbarkeit werden entweder Blutspiegelkurven oder Urinausscheidungskurven oder beide verwendet. Dazu ist es erforderlich, zunächst eine gegebene Arzneistoffmenge intravenös zu ver-

abreichen und die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve zu bestimmen, diese Fläche wird als 100 % gesetzt. Nach Verabfolgung einer bestimmten Arzneistoffmenge in einer beliebigen Arzneiform bei beliebiger Verabreichungsart - mit Ausnahme von i.v. - wird wiederum die Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve bestimmt und zu der Fläche nach intravenöser Verabreichung in Beziehung gesetzt (nach RITSCHEL [66]). Es besteht einfache Proportionalität zwischen den Flächen und den entsprechenden Dosen, die dann im Blut erscheinen.
In Abb. 12 sind 2 derartige Funktionskurven dargestellt:
Die Flächen unterhalb der Blutspiegelkurven repräsentieren die Pharmakonmengen im Blut innerhalb einer bestimmten Zeit nach intravenöser bzw. intragastraler Applikation.

Die mathematischen Voraussetzungen für die Berechnung des Wirkungsgrades der Absorption nach beliebiger Applikation eines Arzneistoffes schuf DOST (12) mit dem Gesetz der korrespondierenden Flächen, das besagt, daß nach dem Übergang einer bestimmten Dosis eines Arzneistoffs in den Blutstrom die Summe aller Konzentrationen mal Zeit-Produkte von der Applikationsweise unabhängig konstant ist; oder anders: bei gleicher Dosis des gleichen Arzneistoffs erscheint bei beliebiger Applikation die gleiche Menge im Blut, sofern die Resorption vollständig war (13).

Ein Beispiel für die unterschiedliche biologische Verfügbarkeit des gleichen Arzneistoffs nach verschiedener Applikation stellen die Untersuchungen von DIMMLING und WAGNER (11) über die Serumkonzentrationen von Tetracyclinen nach oraler und intravenöser Verabreichung dar.

Untersuchungen dieser Art erscheinen vor allem dann wünschenswert, wenn Unterschiede im chemotherapeutischen Effekt mit Besonderheiten der Applikationsart in Zusammenhang gebracht werden, welche die Verteilung des Medikaments in Blut und Gewebe beeinflussen können.

Nach intravenöser Gabe von Pyrrolidinomethyl-tetracyclin (PMT) und

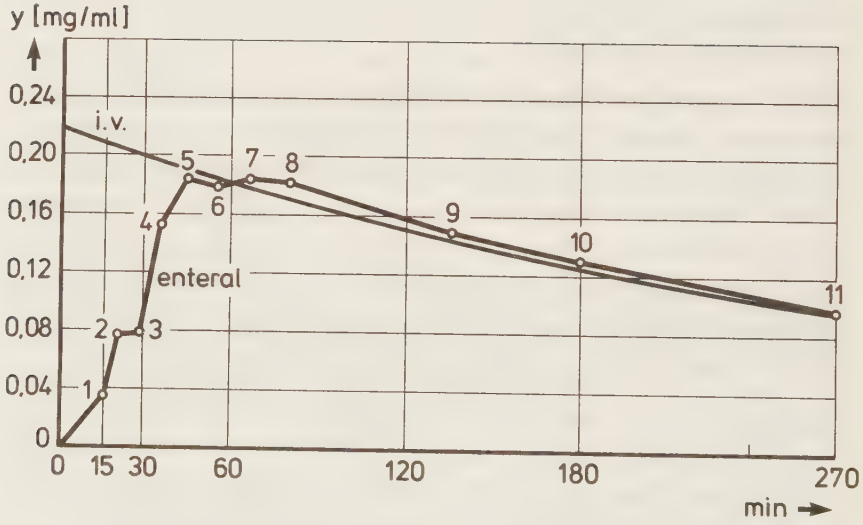

Abb. 12: Modell eines Konzentrationsverlaufes in Kreislaufflüssigkeit bei angenommener unregelmäßiger Absorption nach Verabreichung von 510 mg 6-Sulfonamido-2, 4-demethylpyrimidin durch Schlundsonde an einem 8 Monate alten Säugling (aus DOST [15])

peroraler Verabreichung von Tetracyclin-hydrochlorid (TcHCL) in äquivalenter Dosierung an gesunde Probanden wurden die pharmakokinetischen Größen und Konstanten bestimmt und miteinander verglichen (Abb. 13). Nach DOST (12) sind in dem hier untersuchten Fall die Voraussetzungen für die Anwendbarkeit des Gesetzes der korrespondierenden Flächen gegeben, und es läßt sich aus dem Flächenvergleich ein direkter Schluß ableiten auf den Dosisanteil bei nicht intravenöser Verabreichung. Es besteht also eine einfache Proportionalität zwischen den Flächen unter den Spiegelkurven und den dazugehörigen Dosen; demnach ist es mit Hilfe der "korrespondierenden Flächen" möglich, den Umfang der Absorption eines Arzneimittels nach nicht-intravenöser Applikation zu ermitteln. Die Ergebnisse des Flächenvergleiches ermöglichen den Schluß, daß nur 1/4 bis 1/3 des oral gegebenen TcHCL tatsächlich resorbiert wird.

2.2.6.3. Biologische Verfügbarkeit am Beispiel bestimmter Arzneimittel

Aus dem vorher Gesagten wird die große therapeutische Relevanz der relativen Resorption eines Wirkstoffs, vergleichend in seiner unterschiedlichen Formulierung und damit verschiedenen Zufuhrwegen, deutlich. Erst ihre Bestimmung führt zur optimalen Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels, für die sich nicht ähnlich allgemeine Richtlinien auf Grund eines bestimmten Zufuhrweges ableiten lassen, wie dies z.B. für die Pharmakokinetik eines Wirkstoffes in Abhängigkeit von seiner Applikationsart der Fall ist; wobei dieselbe Resorptionsquote vorausgesetzt wird.

So ist nicht in jedem Fall nach intramuskulärer Injektion mit einem schnelleren und höheren Anstieg der Blutspiegelwerte zu rechnen als nach oraler Zufuhr.

Die orale Applikation von 20 mg Diazepam (Valium ®) und Chlordiazepoxid (Librium ®) ergibt in den ersten drei Stunden p.a. fast doppelt

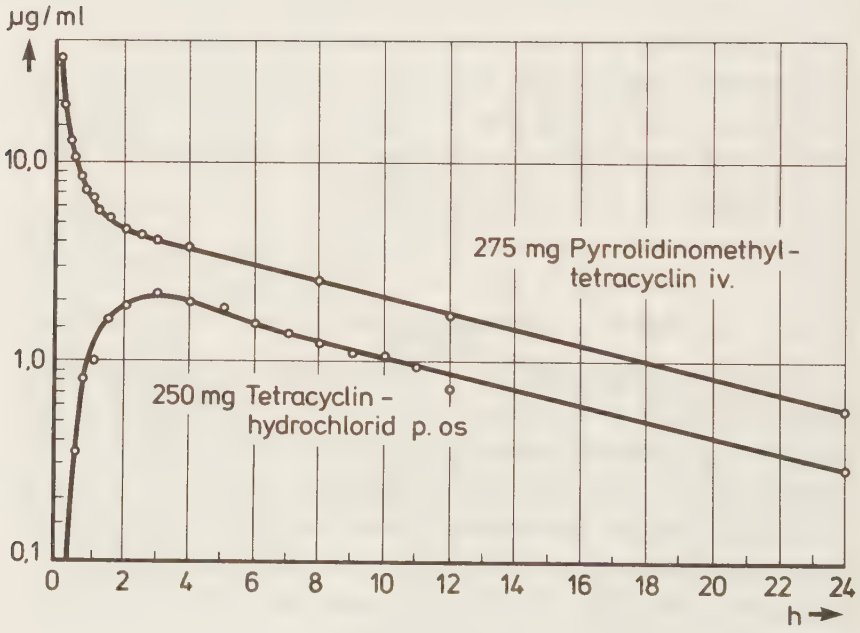

Abb. 13: Ergebnisse des Mittelwertvergleiches der männlichen und weiblichen Gruppenmittel nach i.v. Anwendung von Pyrrolidinomethyltetracyclin und oraler Gabe von Tetracyclin-hydrochlorid (aus DIMMLING und WAGNER [11])

so hohe Serumkonzentrationen wie nach intramuskulärer Injektion; auch das Anfluten des Arzneimittels in der ersten Stunde geschieht nach oraler Gabe erheblich schneller. Entsprechend sind die bei den Probanden auftretenden pharmakologischen Wirkungen nach intramuskulärer Applikation nur minimal oder fehlen ganz. Demnach sollten die genannten Präparate nicht intramuskulär, sondern p.o. oder i.v. appliziert werden, wenn eine schnelle und starke Wirkung gewünscht wird. Auch bei Digoxin p.i. muß damit gerechnet werden, daß die Resorption nach intramuskulärer Zufuhr langsam und unvollständig ist (41).

Schlecht wasserlösliche Substanzen werden mit Hilfe von Lösungsvermittlern injizierbar gemacht. Nach intramuskulärer Injektion ließ sich im Tierversuch das Auskristallisieren der vorher gelösten Substanz im Muskel nachweisen, wodurch die Bioverfügbarkeit zumindest reduziert, wenn nicht gar aufgehoben wird.

Analoge Verhältnisse sind für das Antiepileptikum Phenytoin festgestellt worden. Eine Umstellung von oral eingestellten Epileptikern auf intramuskuläre Gaben ergab trotz gleicher Dosierung einen plötzlichen und dramatischen Abfall der Plasmakonzentrationen mit seinen klinischen Konsequenzen. Wurde die orale Therapie mit stets gleichbleibender Dosierung wieder aufgenommen, stiegen die Plasmawerte wieder an. In den ersten zwei bis drei Wochen nach der Umstellung von intramuskulärer auf orale Applikation, waren die Plasmawerte sogar beträchtlich höher als bei der ersten oralen Periode. Dabei traten zentrale Symptome der Phenytoinüberdosierung auf. Als Ursache für die Wirksamkeitsänderung in Form einer überschießenden Erhöhung des Plasmaspiegels ist hier die von Phenytoin erzeugte Enzyminduktion in der Leber anzusehen. Dadurch wird der Abbau zahlreicher Medikamente in der Leber beschleunigt, dem Phenytoin auch selbst unterworfen ist. Das Ausmaß der Enzyminduktion ist umgekehrt proportional der Blutspiegelhöhe des Phenytoin.

Wird nun die induzierende Substanz abgesetzt oder ihre Plasmakonzentration infolge einer anderen Applikation geändert, dauert es noch einige Tage bis Wochen, bis die Enzyminduktion an die Plasmakonzentration adaptiert ist. Als Folge treten zwischenzeitlich zu hohe oder zu niedrige Arzneimittelblutspiegel auf, die mit einer applikationsabhängigen Dosierung zu vermeiden sind.

Die biologische Verfügbarkeit eines Arzneimittels kann also unter bestimmten Umständen nicht nur bei lokaler, sondern auch bei parenteraler Applikation unzureichend und sogar schlechter als bei oraler sein. Demnach kann bis zum Nachweis der guten Resorption auf Grund entsprechender Untersuchungen nicht einfach damit gerechnet werden, daß intramuskuläre oder gar subkutane Injektionen ohne weiteres zu einer genügenden Bioverfügbarkeit führen (41).

2.2.7. Indikation, Inopportunität und Alternative von Applikationsmethoden

In einer speziellen therapeutischen Situation wird eine optimale Therapie angestrebt. Dazu gehört neben anderen fallweise notwendigen kurativen Maßnahmen die Auswahl einer indizierten Medikation, bei der die Applikationsart besonders wichtig für jede Arzneimittelwirkung ist.

Doch die medikamentöse Behandlung eines Patienten läßt sich nicht anhand eines vorgegebenen Schemas durchführen. Es ist nicht möglich, für bestimmte Krankheiten eine Vielzahl von Arzneimitteln in vorgegebener Dosierung und Applikationsform anzuwenden mit dem Ergebnis desselben therapeutischen Effektes bei jedem Patienten.

Jeder Patient besitzt individuelle biologische Merkmale, die kein bestimmbarer Faktor sind. Rasse, Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Genetik, Krankheitszustand, Gravidität, Laktation, Ernährungszustand, Sozial-

faktoren und v.a.m., verleihen ihm unterschiedliche Fähigkeiten, einen Arzneistoff zu resorbieren, metabolisieren und eliminieren. Dazu kommen andere meist steuerbare Faktoren wie Wasser- und Nahrungsaufnahme, Stress, Angst, die gleichzeitige Verabfolgung mehrerer Arzneimittel und sonstige Gegebenheiten. Diese Faktoren können zur Steigerung oder Hemmung der Wirkung von arzneiumsetzenden Enzymen führen, die sowohl die Bioverfügbarkeit als auch die Elimination des Arzneimittels beeinflussen (95).

So können die individuellen Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf Arzneistoffe recht groß sein und damit auch deren Wirkungen und Nebenwirkungen, die ja weitgehend applikationsabhängig sind.

Diese Gegebenheiten werden noch zusätzlich kompliziert durch die Tatsache, daß der biologische Zustand eines Patienten keine konstante sondern eine dynamische Größe ist, was recht unterschiedliche Reaktionen auf ein Arzneimittel bei dem gleichen Patienten zur Folge haben kann.

Somit ist bei der Wahl der Applikationsart, neben den Gesichtspunkten der Erkrankung, den pharmakologischen und pharmakokinetischen Parametern des Arzneimittels, die "komplexe Komponente -Patient-" in die Überlegungen zur Optimierung der medikamentellen Therapie mit einzubeziehen.

Das erste Kriterium bei der Wahl der Applikationsmethode für das indizierte Therapeutikum ist der Allgemein- und Krankheitszustand des Patienten.

Soll der Wirkungseintritt rasch erfolgen, muß eine Applikationsart gewählt werden, bei der durch Wegfall der Resorption die Latenz zwischen Applikation und Wirkungseintritt kurz ist; wird dagegen eine protrahierte Wirkung angestrebt, kommen in der Regel nur solche Applikationsformen in Betracht, bei denen das Pharmakon erst nach Resorption wirksam wird Die topische Applikation ist dann indiziert, wenn die Pharmakonwirkung auf den Applikationsort beschränkt und der Gesamtorganismus möglichst nicht beeinflußt werden soll.

Bestimmte Krankheitsbilder können die Arzneimittelwirkung bei einer sonst üblichen Applikationsart derart verändern, daß sie unzuverlässig wird und die Applikationsart nicht mehr praktikabel ist.

So ist z.B. die perorale Applikation eines Medikaments inopportun, wenn mit veränderten Resorptionsverhältnissen im Gastrointestinaltrakt gerechnet werden muß.

Eine abnorme Motilität des Gastrointestinaltraktes kann die Resorption eines Arzneimittels auf verschiedene Weise beeinflussen. Eine vorwiegend durch den Magen resorbierbare Substanz wird schlechter resorbiert, wenn die Entleerung des Magens zeitlich stark verkürzt ist. Eine übermäßig starke Darmperistaltik kann die Substanz aus dem Darm entfernen, bevor sie noch genügend resorbiert wurde; ebensogut kann sie eine bessere Durchmischung der Substanz, damit einen verstärkten Kontakt mit der Schleimhaut und folglich eine erhöhte Resorption bewirken (55).

Erkrankungen der intestinalen Lymphgefäße, wie beispielsweise die Whipplesche Krankheit, gehen ebenso wie karzinomatöse oder lymphomatöse Infiltrationen häufig mit schweren Resorptionsstörungen einher. Ähnliche klinische Symptome finden sich bei Sprue und Ileitis regionalis.

Bei Rechtsherzinsuffizienz kann es zu einer Verringerung der Resorption von Medikamenten kommen, vor allem der zur Therapie dieser Insuffizienz eingesetzten Herzglykoside. Dieser Umstand macht oft höhere Dosen oder eine parenterale Applikation erforderlich (53).

Ebenso wie eine Applikationsmethode bei gewissen Krankheitsbildern u.U. nicht opportun ist, kann abhängig von Allgemeinzustand und Erkrankung des Patienten ggf. nur eine bestimmte Applikationsart für das indizierte Arzneimittel die der Wahl sein. Als Beispiele werden die Kortikoid- und Insulintherapie angeführt.

Die Kortikoidbehandlung wird normalerweise auf oralem Wege durchge-

führt. Die intravenöse Injektion von Kortikosteroiden sollte solchen Situationen vorbehalten bleiben, bei denen es entweder auf einen möglichst schnellen Wirkungseintritt ankommt, oder der Patient nicht in der Lage ist, Tabletten einzunehmen.

Die wasserlöslichen Präparate können, wenn die intravenöse Injektion Schwierigkeiten bereitet, auch intramuskulär injiziert werden. Die Wirkung tritt fast genau so schnell wie bei der intravenösen Injektion ein und hält auch nicht wesentlich länger an. Voraussetzung ist selbstverständlich eine intakte Kreislauffunktion; beim Schock ist diese Applikation nicht sinnvoll. Die intramuskuläre Therapie bewährt sich manchmal bei sehr magenempfindlichen Patienten, sofern hohe Dosen gegeben werden müssen. Bei Magenunverträglichkeiten wird man unter Umständen auch einmal auf die rektale Applikation ausweichen müssen.

Die lokale Behandlung von entzündlichen Veränderungen im Rektum und Sigma kann ebenfalls mit Suppositorien, günstiger jedoch mit Klysmen durchgeführt werden.

Bei entzündlichen bzw. allergischen Erkrankungen im Bereich der oberen Luftwege kann man Steroide auch per inhalationem verabreichen.

Eine große Rolle spielt die lokale Injektions- und Infiltrationsbehandlung bei rheumatischen und anderen den Bewegungsapparat betreffenden Krankheiten.

Die intrakavitäre Instillation eines Kortikoids gehört zur Behandlung der exsudativen Pleuritis oder Perikarditis; eine intrathekale Injektion kann bei gewissen Formen der tuberkulösen Meningitis oder bei allergischen Meningitiden indiziert sein.

Schließlich spielt die lokale Therapie eine besondere Rolle in der Dermatologie. Die Kortikoide gelten als die wirksamsten topischen Medikamente und haben eine außerordentliche Verbreitung gefunden (35).

Die medikamentelle Therapie des Diabetes mellitus ist parenteral (i.v.,

i.m., s.c.) mit Insulin, oral mit blutzuckersenkenden Sulfonamidderivaten möglich. Welche Therapie zu praktizieren ist, ist eine Frage der richtigen Indikationsstellung, für die nach IRSIGLER (34) folgende Kriterien gelten.

Eine orale Therapie ist absolut kontraindiziert bei:
Jugend-Diabetes (Insulinmangeldiabetes);
diabetischem Coma, Stoffwechsel-Entgleisung mit Ketoacidose;
Niereninsuffizienz schweren Grades;
relativ kontraindiziert bei:
sulfonamidbedürftigen Patienten unter schweren interkurrenten Belastungen (Infektionen, Operationen);
allergischen Reaktionen und Unverträglichkeiten gegenüber einem Sulfonamidpräparat;
Hypoglykämiegefährdung;
Niereninsuffizienz geringen Grades;
Leberinsuffizienz.
Eine absolute Indikation zur oralen Therapie mit Sulfonylharnstoff besteht nicht.

Die Art der parenteralen Applikation ist ebenfalls indikationsabhängig. Die gebräuchlichste, da sie auch vom Patienten selbst angewandt wird, ist die subkutane Applikation.
Der Wirkungsbeginn erfolgt nach 15 Minuten, sofern gute Kreislaufverhältnisse und entsprechende Resorptionsbedingungen vorliegen. Bei schlechten Kreislaufverhältnissen wird der Beginn des Wirkungseintrittes wesentlich verzögert, außerdem besteht der Nachteil, daß ein relativ großes Depot hergestellt wird, welches bei wiederholten Injektionen in seiner späteren Auswirkung (Hypoglykämie) nicht mehr abgeschätzt werden kann. Für die Therapie schwerer comatöser Zustände ist diese Applikationsart daher kontraindiziert. Für deren Behandlung ist die intramuskuläre Applikation die günstigste.
Bei der Gegenüberstellung der alternativen Applikation von Antidiabetika,

sofern keine absolute Insulinpflicht besteht, zieht IRSIGLER (34) ein kritisches Fascit:

- Im Hinblick auf 15 Jahre orale Therapie des Diabetes mellitus muß gesagt werden, daß die häufig eindeutige Indikation zur Insulintherapie umgangen wurde, um Konzessionen an den Patienten zu machen, der begreiflicherweise primär die täglich notwendige Insulininjektion ablehnt. Dies nicht immer zu seinem Vorteil.

Es wurden häufig auch übergewichtige Erwachsenendiabetiker mit Sulfonylharnstoffen behandelt, obwohl eine Reduktion der Fettgewebsmasse sehr viel nachhaltiger das Mißverhältnis zwischen Insulinbedarf und Insulinproduktion hätte regularisieren können. Die Tabletteneinnahme hat auch keineswegs die Diätdisziplin der Patienten verbessert.
Es wurde somit von seiten der Patienten als auch von seiten der Ärzte häufig der bequemere Weg der Applikation gesucht.-

Die Indikation für eine bestimmte Gruppe von Applikationsmethoden ist bei der aktiven Immunisierung von Neugeborenen gegeben. Im Gegensatz zur parenteralen Schutzimpfung sind in dieser Lebensphase lokale Verfahren möglich; durch enterales Vakzinieren wird die Schutz- bzw. Hemmfunktion der maternalen Antikörper umgangen.

Doch nicht allein die biochemisch genetische Variabilität des Individuums, sondern ebenso seine psychische, mentalitäts- und verhaltensbedingte Heterogenität lassen eine klinisch indizierte Applikationsmethode mehr oder weniger geeignet erscheinen.

Nicht selten werden diagnostische und therapeutische Maßnahmen durch die Angst des Patienten vor der Manipulation erschwert. In solchen Fällen sollte nach der Möglichkeit einer Applikation mit gleichem Effekt aber geringeren psychischen Strapazen für den Patienten gesucht werden.

Die Tabuisierung bestimmter Behandlungsmethoden durch Religionen, religiöse Sekten und Weltanschauungen, Mangel an Wissen und Aufklärung beim

Patienten, ideologische Indoktrination (z.B. Kontrazeptiva in der dritten Welt) sind Fakten, mit denen der Behandelnde sich ggf. auseinanderzusetzen hat.

Auch die Bequemlichkeit und Zumutbarkeit einer Applikation für den Patienten, besonders bei Dauermedikation, sind wichtige, entscheidungsrelevante Gesichtspunkte, die ebenso in der Prophylaxe, z.B. bei Schutzimpfungen eine Rolle spielen.

Die lokale, speziell orale Immunisierung ist im Hinblick auf die Mentalität des Patienten charakterisiert durch ihre Schmerzlosigkeit und einfache und bequeme Anwendung. Diese Eigenschaften verleihen ihr in der Humanmedizin den Vorzug beim Patienten beliebter zu sein als die parenteralen Verfahren, was wiederum die Impffreudigkeit positiv beeinflußt und somit dem Immunitätsstatus der Bevölkerung zu Gute kommt.

Der Erfolg langfristiger therapeutischer Maßnahmen wird häufig durch das Phänomen der -patient noncompliance- beeinträchtigt, worunter die mangelhafte Einnahmedisziplin des Patienten zu verstehen ist.

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Untersuchungen vorgelegt worden, die sich mit dem Problem der patient noncompliance beschäftigen. Die Angaben über den Anteil dieser Patienten im Verhältnis zu den unter verschiedenen Gesichtspunkten insgesamt untersuchten, schwankten bei den ambulanten Patienten zwischen 30 und ca. 50 Prozent (31, 32). Bei gerade aus stationärer Behandlung Entlassenen beträgt er nach ASCIONE und RAVIN (3) bereits 25,1 %. Dabei läßt sich bei dem Problem der begrenzten Patientenzuverlässigkeit zwischen ihr und solchen Faktoren wie Umwelt, Erziehung, Sozialstatus sowie persönlichen Merkmalen wie Alter und Geschlecht keine verläßliche Korrelation herstellen (25).

Im Hinblick auf eine effektive Therapie stellt sich dem Behandelnden in solchen Fällen die Frage nach dem Wechsel der Applikationsmethode, ggf. die Umstellung von der oralen auf die parenterale. Allerdings ist es nach

den Untersuchungen von CARON und ROTH (7) für den behandelnden Arzt kaum möglich, diesen Patiententyp herauszufinden, um dessen möglicherweise mangelhafte Einnahmedisziplin bei der Überprüfung von Diagnose und Therapie mit berücksichtigen zu können.

Befassen sich die obigen Erwägungen mit dem individuellen Patientenverhalten, so muß daneben berücksichtigt werden, daß ein bestimmtes Verhalten des Patienten gegenüber der Applikation eines Medikamentes weniger individuell, sondern mehr gruppen- oder altersspezifisch bedingt ist, z.B. in der Pädiatrie und Geriatrie. WEINGÄRTNER (90) äußert sich zu den speziellen Bedingungen, die bei der Medikation von Kindern eine Rolle spielen: "Die Verabfolgung von Medikamenten kann auf verschiedene Art und Weise vor sich gehen. Unabhängig aber von der Indikation für bestimmte Applikationsarten besitzt das Kindesalter wieder seine speziellen Eigenheiten. Sie hängen teilweise mit den einzelnen Entwicklungsphasen, teilweise mit der besonderen Psyche des Kindes zusammen. Im Kleinkindesalter haben Arzt und Eltern vor allem mit Schwierigkeiten in bezug auf die Einnahme und sonstige Applikation von Medikamenten zu kämpfen. Dies führt dazu, daß besondere Applikationsformen der Medikamente, wie Säfte, Tropfen und Suppositorien bevorzugt verschrieben werden. Kleinkinder sind im übrigen unberechenbar in der Art und Weise, wie sie Medikamente entgegennehmen."

Bei dem Tier als Patienten gelten für die Auswahl der indizierten Applikationsart prinzipiell dieselben Gesichtspunkte, wie sie bereits erwähnt wurden (auch das Problem der patient noncompliance, wobei es hier allerdings nicht den Patienten selbst, sondern seinen Besitzer betrifft). Hinzu kommen die Berücksichtigung seiner Klasse- und Artzugehörigkeit und in einem weit größeren Umfang als in der Humanmedizin wirtschaftliche Erwägungen. Die beiden letztgenannten Faktoren schränken das Spektrum möglicher Applikationsmethoden für das Individuum u.U. ein. Das ist dann der Fall, wenn

- infolge der Anatomie und Physiologie des Tieres bestimmte Applikationsarten nicht praktikabel oder inopportun sind,
- das Verhalten des Tieres bestimmte Applikationen nicht erlaubt,
- das Tier nicht oder nur schwer direkt erreichbar ist,
- das Tier durch Manipulationen im Zusammenhang mit der Behandlung in eine lebensbedrohende, physiologische Ausnahmesituation geraten kann (Schockgefährdung),
- fachgerechtes Hilfspersonal fehlt,
der Patientenbesitzer nicht in der Lage oder willens ist, eine eingeleitete Therapie weiter zu betreiben,
- wirtschaftliche Überlegungen ein bestimmtes Applikationsverfahren aus Kostengründen nicht zulassen.

Der letztgenannte Gesichtspunkt hat in der Präventivmedizin besonderes Gewicht, bei der in der Nutztierhaltung häufig keine Individual- sondern nur mehr Kollektivbehandlungen mit dem billigsten Applikationsverfahren durchgeführt werden. Doch auch bei kurativen Maßnahmen in einer Tierpopulation schließen wirtschaftliche Überlegungen eine Individualbehandlung und damit eine Medikamentenapplikation oft überhaupt aus.

2.3. Kriterien konventioneller Applikationsmethoden

Die Effektivität eines Arzneimittels oder Impfstoffs, d.h. die mit ihm erzielbaren prophylaktischen oder therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt, sowohl was die Erreichung der gewünschten Wirkung als auch das Vermeiden unerwünschter Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen anlangt. Die Grenzen werden gezogen von Faktoren, die im behandelten Organismus, den Eigenschaften von Arzneimitteln und Impfstoffen, deren Formulier- und Applizierbarkeit und in Erwägungen zur Rationalität und Wirtschaftlichkeit der angewandten Verfahren ihre Ursachen haben. Da Applikationsmethoden integrierte Bestandteile von prophylaktischen und

therapeutischen Maßnahmen sind, sind sie in diese Kritik mit einbezogen.

Die Wirkung eines Arzneimittels ist abhängig von seiner Konzentration am Wirk-Receptor und der intrinsic activity des Arzneistoffs. Im allgemeinen genügt es jedoch nicht, die notwendige Konzentration im Blut und am Receptor zu erreichen. Es ist außerdem erforderlich, diese Konzentration über genügend lange Zeit aufrecht zu erhalten. Dies ist nur möglich durch die Schaffung von steady-state-Bedingungen, wie sie bei der Dauerinfusion gegeben sind. Sonst gilt, daß der Arzneistoff zunächst sehr rasch aus der Darreichungsform an den Anwendungsort und seine Umgebung abgegeben wird. Es wird schnell eine initial hohe Konzentration aufgebaut, die bis zur nächsten Verabreichung meist exponentiell abfällt. In Form eines undulierenden Konzentrationsmusters im Blut bzw. in den Geweben wechseln hohe Konzentrationen mit niedrigen ab, und nur für eine begrenzte Zeit wird eine optimale therapeutische Konzentration erreicht. Die Verteilung des Arzneistoffes im Organismus kann aber nur dann in einem Gleichgewicht sein, wenn die kontinuierliche Zufuhr einer Substanz ihre ständige Elimination über längere Zeit ausgleicht (21, 25). Die Erreichung dieses Gleichgewichts ist mit konventionellen Applikationsmethoden nicht möglich, da sie mit Ausnahme der Dauerinfusion den Wirkstoff nicht kontinuierlich zuführen. Zu starke Schwankungen im Plasmaspiegel können demnach nur durch eine erhöhte Applikationsfrequenz vermieden werden. Diese Form der Anpassung an stets wechselnde biologische Situationen ist aus Gründen der Praktikabilität und Zumutbarkeit für den Patienten nur bis zu einem gewissen Grade durchführbar. Das gilt besonders für Arzneimittel mit kurzen biologischen Halbwertszeiten, deren u.U. große pharmakologische Effektivität nicht genutzt werden kann, da sie aus den genannten Gründen nicht anwendbar sind.

Zusammenfassend gilt demnach für alle konventionellen Applikationsverfahren, daß sie durch die Abhängigkeit von biologischen, chemisch-physikalischen und technischen Gesetzmäßigkeiten, geltend für die mit ihnen

verbundenen Systeme (Organismus, applizierter Wirkstoff), nur eine begrenzte Wirksamkeit erreichen.

Sofern sie zu systemischen Arzneimittelwirkungen führen, sind sie mit Ausnahme der Dauerinfusion durch ihre undulierenden Wirkstoff-Konzentrationsmuster im Blut charakterisiert. Und schließlich sind alle Applikationsverfahren, die allgemein bekannt, praxisüblich sind und routinemäßig angewendet werden, als konventionell zu bezeichnen.

2.4. Kriterien unkonventioneller Applikationsmethoden

Von den obgn. Charakteristika konservativer Applikationsarten sind zwei, nämlich das der begrenzten Wirksamkeit und das der undulierenden Plasmakonzentrationskurve bei wiederholter Arzneizufuhr mit den noch zu beschreibenden Ausnahmen, auch bei unkonventionellen Applikationsformen zu finden, da für die Methoden beider Verfahrensklassen dieselben Funktionsgrundlagen gelten.

Um eine Applikationsart als unkonventionell bezeichnen zu können, muß sie demnach noch wenigstens ein Funktionsmerkmal haben, das konventionellen nicht zu eigen ist.

Dabei kann es sich um Merkmale im Sinne einer Verbesserung in bezug auf die Methodik, die Effektivität, die Praktikabilität oder Rationalität handeln. Das aber ist kein unbedingtes Erfordernis, es sind Methoden denkbar, die hinsichtlich der obgn. Merkmale teilweise sogar nachteilig sind, was aber u.U. im Hinblick auf eine spezielle Indikation z.B. in Kauf genommen wird. Ihre Anwendung bei der Applikation bestimmter Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen, bei Patienten mit biologischen Merkmalen, die sie aus dem übrigen Patientengut heraussondern, unter ungewöhnlichen Umweltbedingungen, mit dem Ziel besonderer Wirtschaftlichkeit und Bequemlichkeit einer therapeutischen oder prophylaktischen Maßnahme, können sie als un-

konventionell kennzeichnen. Die Verfahren sind nicht zeitlich determiniert, sie müssen also nicht neu sein und auch nicht noch gegenwärtig praktiziert werden. Es ist ebenfalls möglich, daß rezent unkonventionelle Verfahren auf Grund besonders vorteilhafter Eigenschaften zu Routinemethoden werden, ein Umstand, der ihre Definition sehr subjektiv werden läßt. Einige Applikationsmethoden erfordern spezielle Kenntnisse und Geschicklichkeit, die der Ausübende sich eigens erwerben muß, andere zeichnen sich durch ihre leichte Handhabung aus.

Das Spektrum der möglichen Eigenschaften nicht-konventioneller Applikationsverfahren ist vielfältig; was eine derartige Methode letztendlich als solche ausweist, ist für jede, da es ja meist spezifische Charakteristika sind, gesondert zu begründen.

Allen gemeinsam ist in Analogie zu den Kriterien konservativer Methoden ihr nicht regelmäßiger, exklusiver Gebrauch, der keine allgemeine Kenntnisnahme und Verbreitung findet.

3. SPEZIELLER TEIL

3.1. Therapeutische Systeme

3.1.1. Wesen und Funktionsgrundlagen Therapeutischer Systeme

3.1.1.1. Definition und Zweckbestimmung (nach HEILMANN [56] und RITSCHEL [114])

"Ein Therapeutisches System ist eine arzneistoffenthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate koninuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt" (56). Der eigentliche Zweck eines Therapeutischen Systems liegt in der ständigen Überwachung einer medikamentösen Therapie über längere Zeiträume.

Für alle Arzneimittel, für die es notwendig ist, eine bestimmte therapeutische Konzentration aufrechtzuerhalten, ist das Dosierungsschema genau festzulegen. Das ist erforderlich und u.U. lebenswichtig z.B. für Chemotherapeutika wie Sulfonamide und Antibiotika, Cancerostatika und andere. Bei derartigen Medikamenten ist eine ständige minimale Blutspiegelkonzentration für die Dauer der Therapie zu ihrem Erfolg unabdingbar. Wenn die biologische Halbwertszeit kurz ist, und das Arzneimittel in zu langen Dosierungsintervallen gegeben wird, so ergibt sich bald nach der Verabreichung des Präparates ein therapeutischer Spitzenspiegel, der jedoch infolge der kurzen biologischen Halbwertszeit rasch unter die minimale therapeutische Konzentration abfällt, und der Patient ist bis zur Verabreichung der nächsten Dosis ungeschützt.

Ist dagegen die biologische Halbwertszeit des verabfolgten Medikaments lang und das Dosierungsintervall zu kurz, so wird die Substanz im Körper allmählich aufgebaut, sie akkumuliert, und es können schließlich toxische Spiegel erreicht werden.

Im Prinzip ist es wünschenswert, solche Arzneistoffe zur Therapie einzusetzen, die eine kurze biologische Halbwertszeit haben. Doch mit der Verwendung derartiger Medikamente wäre eine nicht praktikable Steigerung der Applikationsfrequenz verbunden, weshalb sie nur selten zur Anwendung kommen.
Im Gegensatz zur Eignung eines Pharmakons für eine konventionelle Darreichungsform gilt für das Therapeutische System, daß eine Substanz um so geeigneter dafür ist, je kürzer ihre biologische Halbwertszeit ist.
Eine kurze biologische Halbwertszeit ist in ihrer Auswirkung für einen Arzneistoff dadurch charakterisiert, daß er schnell eliminiert wird.
Damit kann einerseits durch das Funktionsprinzip der konstanten Arzneistoffabgabe bei Therapeutischen Systemen ein ständiger therapeutischer Plasmaspiegel aufrecht erhalten werden, andererseits durch die Unterbrechung der Verbindung zwischen Therapeutischem System und Organismus die Plasma- bzw. Gewebskonzentration schnell auf ein subtherapeutisches Niveau gesenkt werden. Das bedeutet, daß die Therapie mit dem in einem Therapeutischen System applizierten Pharmakon besser steuerbar wird, und daher auch Substanzen zur Anwendung kommen können, die bei konventioneller Applikation unwirksam oder toxisch wären.

3.1.1.2. Aufbau und Wirkungsweise

Ein Therapeutisches System besteht aus vier Komponenten, von denen die zweite, die Arzneistoff-Abgabe-Einheit, in der Plattform, der Trägerkomponente lokalisiert ist und sich ihrerseits aus vier Elementen zusammensetzt.

Die Abbildung 14 dient der besseren Übersichtlichkeit dieser Verhältnisse.

Komponenten		- Elemente
I	Arzneistoffkomponente	
II	Arzneistoff-Abgabe-Einheit	Arzneistoffreservoir Energiequelle Abgabekontrollierendes Element Abgabeöffnung
III	Plattform (Trägerkomponente)	
IV	Therapeutisches Programm	

Abb. 14: Zusammensetzung eines Therapeutischen Systems (modifiziert nach HEILMANN [53, 54, 56])

I Bei der Wahl der Arzneistoffkomponente sind drei Hauptgesichtspunkte entscheidend: ihre therapeutische Wirksamkeit, ihr pharmakokinetisches Verhalten und ihre physikalisch- chemischen Eigenschaften, die ihren Übertritt von der Arzneistoff-Abgabe-Einheit in den Organismus bzw. das Zielorgan bewirken.

II Das Arzneistoffreservoir ist ein ein- oder mehrkammeriges Element, in dem das Pharmakon in stabiler Form gespeichert wird. Die Speichermenge ist entsprechend der für einen bestimmten Zeitraum erforderlichen Substanz bemessen. Sie kann prinzipiell beliebig groß gewählt werden, der Applikationsort allerdings kann dem Grenzen setzen. Das Abgabe-Kontroll-Element überwacht während der Funktionsdauer des Systems die Einhaltung der programmierten Abgaberate.

Eine steuerbare Energiequelle bewirkt den Transport der Arznei-

stoffmoleküle vom Reservoir zur Abgabeöffnung.

Es kann physikalisch- chemische, mechanische, elektrische und nukleare Energie genutzt werden. Bei Therapeutischen Systemen stellt sich die physikalisch- chemische Energie als Diffusion oder Osmose zwischen dem Therapeutischen System und dem Biosystem dar. Mechanische Energie wird geliefert als Druck, der durch das gummielastische Verhalten der aus Elastomeren aufgebauten Werkstoffe entsteht, die für ein Therapeutisches System verwendet werden.
Durch die Abgabeöffnung tritt der Arzneistoff aus dem System aus, um an einem bestimmten Anwendungsort mit dem Biosystem in Reaktion zu treten. Größe und Form der Öffnung sind den Aufgaben des jeweiligen Systems entsprechend. Die für die Arzneistoff-Abgabe-Einheit verwendeten synthetischen polymeren Membranen sind von bestimmter Löslichkeit und Dichte.

III Sämtliche Elemente eines Therapeutischen Systems sind in der Plattform (dem Trägerelement) integriert und bilden eine funktionelle Einheit. Über die Plattform ist das Therapeutische System mit dem Biosystem verbunden, sie kann entweder am Applikationsort fixiert oder innerhalb eines definierten Areals frei beweglich sein. Auch die Plattform besteht, wie die Arzneistoff-Abgabe-Einheit aus synthetischen, biokompatiblen Materialien. Therapeutische Systeme können sowohl für lokale, als auch für systemische Behandlungen angewandt werden, die jeweilige Plattform ist dementsprechend verschiedenartig gestaltet. Einige Systeme können vom Patienten selbst eingesetzt und ausgewechselt werden, andere erfordern das Eingreifen eines Arztes oder medizinischen Hilfspersonals.

IV Das therapeutische Programm verwirklicht das Prinzip eines Therapeutischen Systems; es manifestiert sich in der stets gleich großen Abgaberate eines Arzneistoffs pro Zeiteinheit über eine bestimmte Gesamtdauer.

Die praktische Anwendung eines Therapeutischen Systems sowohl für die lokale als auch die systemische Behandlung soll in zwei Beispielen erläutert werden.

3.1.2. Therapeutisches System OCUSERT ®

3.1.2.1. Informationen zu Methodik

Ein Beispiel für ein Therapeutisches System, das lokal angewandt wird, stellt das Therapeutische System für das Auge, Ocusert, dar. Ocusert ist eine Diffusions-Einheit, die selbsttätig die Abgabe vorausbestimmter Arzneistoffmengen über einen festgelegten Zeitraum bewirkt. Es ist aus vier lamellenartigen Komponenten zusammengesetzt, die alle mit den Geweben des Auges kompatibel sind. Es wird in den Bindehautsack des Unter- oder Oberlides eingelegt und ist üblicherweise unsichtbar. Der Wirkstoff wird in gleichmäßigen, festgelegten Mengen abgegeben, womit ohne Zutun des Patienten eine beständige Arzneimittelwirkung erzielt wird. Als Arzneimittel wird Pilocarpin verabfolgt zur Senkung des erhöhten intraocularen Druckes bei Patienten mit Glaukoma chronicum simplex.

Das Ocusert enthält den Pilocarpinvorrat isoliert in einem speziellen Reservoir. Solange sich das Pilocarpin dort befindet, wird es vor allen Beeinflussungen aus der Umgebung geschützt und nicht metabolisiert. Ein Überschuß an Pilocarpin bleibt immer im Reservoir und wirkt durch seine

Anwesenheit als thermodynamische Energie, welche die ständige Diffusion der Arznei durch die die Abgaberate regulierende Membran gewährleistet. Nach einer Woche Anwendungszeit beträgt die gesamte abgegebene Pilocarpinmenge des Ocusert P 20 bzw. P 40 3,4 mg bzw. 6,7 mg. Im Vergleich dazu: bei Gabe eines Tropfens einer 2%-igen Pilocarpinlösung 4 mal tgl. erhält ein Auge in 7 Tagen 28 mg Pilocarpin (20, 21).

Die Abbildungen 15 und 16 zeigen den schematischen bzw. funktionellen Aufbau der Diffusions-Einheit Ocusert.

Experimentelle Untersuchungen von LERMAN und REININGER (83) gingen von der Hypothese aus, daß niedrige Pilocarpindosen in Daueranwendung den intraocularen Druck unter Kontrolle bringen können. Dabei wurde eine ständige Arzneifreigabe durch die Instillation von Mikrotropfen in Abständen von einigen Minuten nachgeahmt. Im Vergleichsversuch wurden höhere Dosen in größeren Zeitabständen appliziert. Die Ergebnisse bestätigten die Ausgangshypothese, wobei eine wesentlich geringere Gesamtmenge an Pilocarpin zur Anwendung kam, als sie bei der Vergleichsuntersuchung benötigt wurde.

In Ocusert wird das Prinzip der koninuierlichen Arzneimittelfreigabe in zur therapeutischen Wirkung nötigen Mindestdosen verwirklicht.

Bei der Gegenüberstellung schematischer Verfügbarkeitskurven für Pilocarpin am Receptorort in Abhängigkeit von Dosis und Zeit wird die Bedeutung der Applikation für die biologische Verfügbarkeit des Arzneimittels besonders anschaulich (Abb. 17 und 18).

Komponenten	Elemente
Arzneimittelkomponente: Pilocarpin	
arzneimittelabgaberegulierende Komponente = Arzneistoff-Abgabe-Einheit	Arzneimittelreservoir: Pilocarpin in Alginsäure, Regulierer der Abgaberate = Äthylen-Vinyl-Acetat-Copolymer-Membran, Energiequelle: Konzentration des Arzneimittels im Arzneimittelreservoir, Ort des Arzneimittelaustritts: Äthylen-Vinyl-Acetat-Copolymer-Membran,
Plattform: Äthylen-Vinyl-Acetat-Copolymer-Membran mit Titandioxid (weißer Rand zur Ortung des Systems im Auge)	
Die Äthylen-Vinyl-Acetat-Copolymer-Membran dient also nicht nur als Trägersubstanz für das ganze System, sondern ebenso als Membran, die die Abgaberate kontrolliert und als Austrittspforte für das Arzneimittel. Sie realisiert das therapeutische Programm.	

Abb. 15: Komponenten und Elemente des Therapeutischen Systems Ocusert

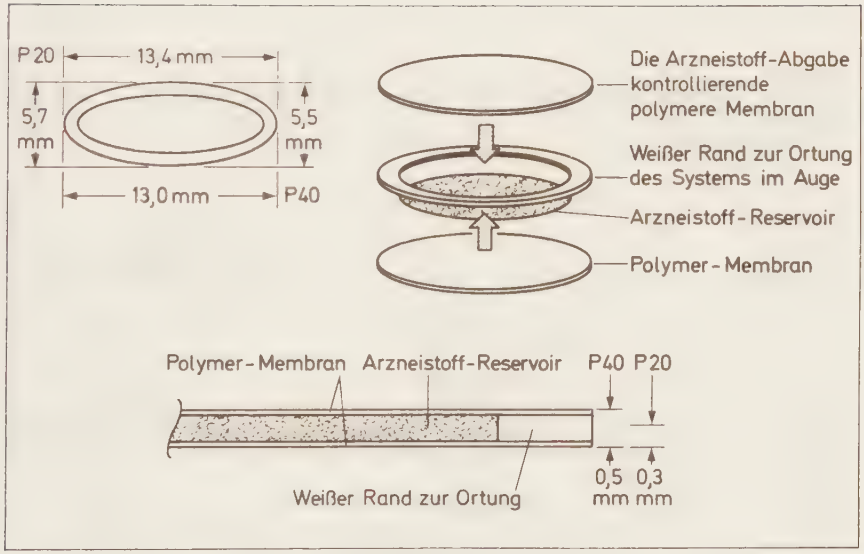

Abb. 16: Schematische Darstellung der Diffusionseinheit Ocusert. Funktionelle Meßgrößen (aus HEILMANN [56])

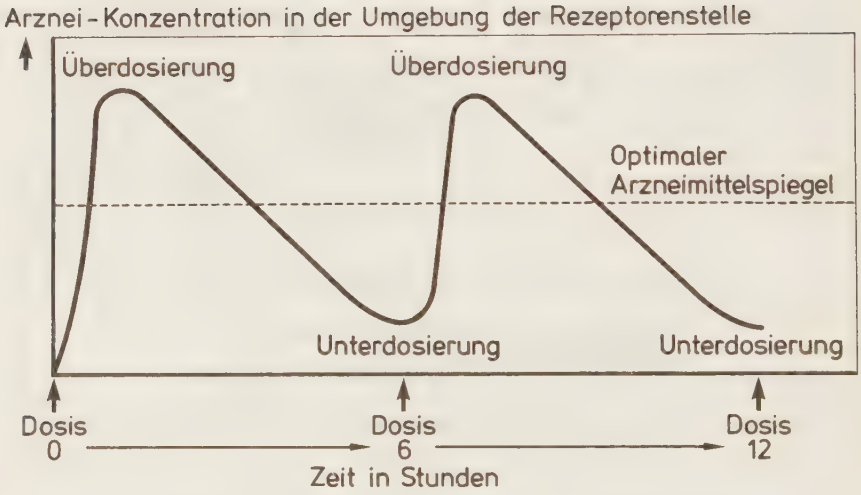

Abb. 17: Darstellung der Verfügbarkeit von Pilocarpin nach Gabe von Augentropfen (aus GRÜNENTHAL [21])

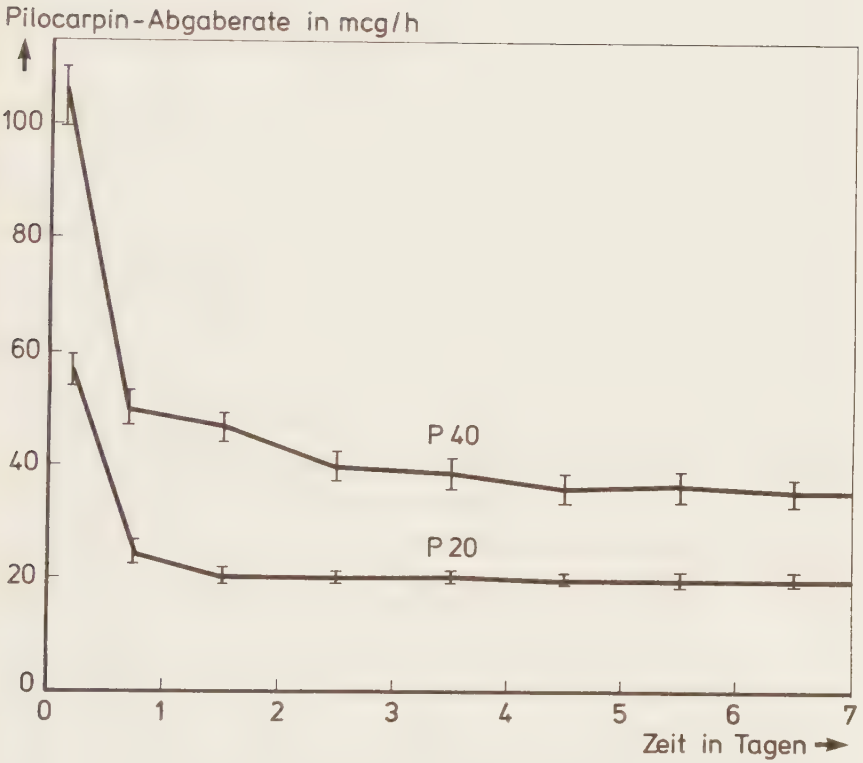

Abb. 18: Zeitlicher Verlauf der in vitro-Pilocarpin-Abgabe des Ocusert-Systems (aus GRÜNENTHAL [21])

Eingehende Untersuchungen am Kaninchenauge unter verschiedenen Gesichtspunkten (u.a. Fremdkörperwirkungen, gleichzeitige Applikation anderer Arzneimittel am Auge) haben gezeigt, daß die einzelnen Bestandteile der Ocusert-Einheit, sowie das gesamte System, über längere Zeit getragen, unbedenklich sind und keine wesentlichen Reizungen hervorrufen. Im Vergleich zu Pilocarpin-Augentropfen verursacht es deutlich geringer ausgeprägte Sehstörungen. Bakteriologische Studien ergaben keine Hinweise dafür, daß das Tragen des Ocusert zu Infektionen prädisponiert.

Die folgende Tabelle 6 zeigt, als Ergebnis einer Langzeitstudie, die Antworten der Patienten auf Fragen über ihre Präferenzen für das Ocusert-System oder für ihre vorher angewendeten Augentropfen. In den ersten 2-4 Wochen der Ocusert-Anwendung zogen 75% der Patienten das Ocusert den Tropfen vor. Nach dreimonatiger Anwendung überschritt diese Präferenz 90%, aber die offensichtliche Zunahme dieses Prozentsatzes muß wegen der Selbstselektion der Patienten vorsichtig interpretiert werden. Es ist jedoch offensichtlich, daß die wesentliche Mehrheit der Patienten die Ocusert-Systeme vorzog und nur eine kleine Minderheit die Pilocarpinanwendung in Form von Tropfen.

	Patienten mochten das Ocusert					
	lieber		genauso gern		weniger gern	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
2-4 Wochen	229	75	47	16	26	9
3 Monate	139	91	12	8	1	1

Tab. 6: Zufriedenheit der Patienten mit dem Ocusert im Vergleich zur Behandlung mit Pilocarpin-Augentropfen (aus GRÜNENTAL [21]).

3.1.2.2. Beiträge zur praktischen Anwendung

Neben den Fragen zur Klinik von Ocusert werden auch die nach der Indikation für einen bestimmten Patientenkreis in der Literatur diskutiert.

Die Vorteile der Pilocarpinapplikation mit Hilfe eines Therapeutischen Systems werden in verschiedenen Eigenschaften von Ocusert gesehen. Zum einen ist es die bei gleicher therapeutischer Wirksamkeit viel weniger frequente Anwendung (84, 85), zum anderen die dafür notwendige sehr viel geringere Dosis (57, 97), die dabei in den Vordergrund gestellt werden. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen bei der Dauerbehandlung von Pilocarpin sieht HEILMANN (57) darin überhaupt den eigentlichen Vorteil dieser Applikationsform, und MERTE (97) hält Ocusert für die derzeit beste Möglichkeit einer lang anhaltenden, kontinuierlichen Medikamentenzufuhr am Auge.
Als Nachteile dieser Applikationsform werden solche mechanischer Art angeführt: Verlust, Verdrehen oder Defekt des Therapeutischen Systems (84, 85,107), was aber recht selten vorkommt, und gegenüber anderen denkbaren Auswirkungen einer Dauermedikation von Pilocarpin auf die übrigen Augenstrukturen wohl in den Hintergrund treten dürfte.
Zu letzterem Gesichtspunkt schreibt HEILMANN (55):
"Auch nach nun schon jahrelangen Erfahrungen mit Ocusert ist es nicht möglich, evtl. auftretende unerwünschte Wirkungen voll zu erkennen. Dies gilt gleichermaßen für die positiven Auswirkungen der Behandlung, die mit zunehmender Erfahrung noch vermehrt werden. Insgesamt sind die Ergebnisse äußerst ermutigend, nach Jahren der Stagnation hat die medikamentöse Glaukombehandlung durch die Einführung Okularer Therapeutischer Systeme wirklich neue Impulse erfahren."
Aus der Gesamtheit des pilocarpinbedürftigen Patientengutes werden von

einigen Autoren einzelne Gruppen mit besonderer Indikation für Ocusert herausgestellt (84, 85, 97). Diese Gruppeneinteilung erfolgt nach pathogenen und psychogenen Gesichtspunkten oder solchen der Praktikabilität der Applikation durch den Patienten. Auch die Behandlungskosten mit Ocusert sind ein die Frage nach der Indikation beeinflussendes Moment (97). Dem gegenüber ist HEILMANN (55) der Ansicht, die sich hier auf krankheitsbedingte Gründe für den Gebrauch des Ocusert bezieht, daß es keiner speziellen Indikation für die Verordnung Okularer Therapeutischer Systeme bedarf und nimmt darüber hinaus auch auf die Indikationsstellungen anderer Autoren Bezug (52): "Eine besondere Indikation für Ocusert gibt es nicht; der Medikamententräger ist zur Behandlung aller Glaukompatienten geeignet, bei denen der intraoculare Druck mit Pilocarpin beeinflußt werden kann. Die derzeit noch ungewöhnlich hohen Herstellungskosten bedingen einen hohen Abgabepreis. Es wäre aber falsch, auf Grund hoher Behandlungskosten besondere Indikationen für die Anwendung eines Medikamententrägers zu suchen. Glaukom ist ein chronisches, ständig behandlungsbedürftiges Leiden. Das Leiden selbst - aber auch seine Behandlung! - ertragen und erleichtern zu helfen, ist eine selbstverständliche ärztliche Pflicht."

3.1.3. Therapeutisches System AR/MED ® Infusor

3.1.3.1. Informationen zur Methodik

Das Infusionssystem LIS (Liquid Infusion System) ist ein Therapeutisches System zur parenteralen Applikation von Arzneistoffen. Es ermöglicht deren kontinuierliche Zufuhr auf intravasalem, intrathekalem und subkutanem Weg über einen bestimmten Zeitraum. Für die praktische An-

wendung steht bisher der AR/MED Infusor für die intravenösen Applikation zur Verfügung (3).

Er ist besonders indiziert für Patienten, die sonst ausschließlich wegen einer längerdauernden intravenösen Infusion bei bestimmten chronischen Erkrankungen (z.B. Leukämie) in gewissen Zeitabständen hospitalisiert werden müssen. AR/MED erlaubt dieselbe Therapie, ohne die Bewegungsfreiheit des Patienten nennenswert einzuschränken.
Das Gerät wird ambulant appliziert, die Dosierungsrate vom Patienten nicht veränderbar eingestellt und nach entsprechender Unterweisung in der Handhabung, wie dem Auswechseln der Arzneistoffpatrone und den sonst notwendigen Verhaltensrichtlinien, kann der Patient bis zur Kontrolle entlassen werden.

Der AR/MED Infusor ist ein kleines, leichtes (45g), wegwerfbares Gerät, das vom Patienten am Arm befestigt getragen wird und ohne äußere Einwirkung selbsttätig funktioniert.
Die funktionellen Elemente des Systems sind:

- das Arzneistoffreservoir (auswechselbar),
- eine Kontrolleinheit mit Fließkontroll-Ventil und Mikron-Bakterienfilter,
- ein Schlauchsystem,
- ein Schlüssel zum Einstellen der Arzneistoffabgaberate von 0,4ml/std bis 2ml/std mit einer Standardabweichung von $\pm$ 5% (3) (Abbildung 19).

Der Arzneistoff steht in seinem Behälter unter einem Druck, der den Flüssigkeitsdruck im Abgabegebiet weit übersteigt. Diese hydrostatische Druckwirkung stellt die mechanische Energie dar, die zum Betrieb des Gerätes notwendig ist. Die Abgaberate wird von einem einstellbaren Ven-

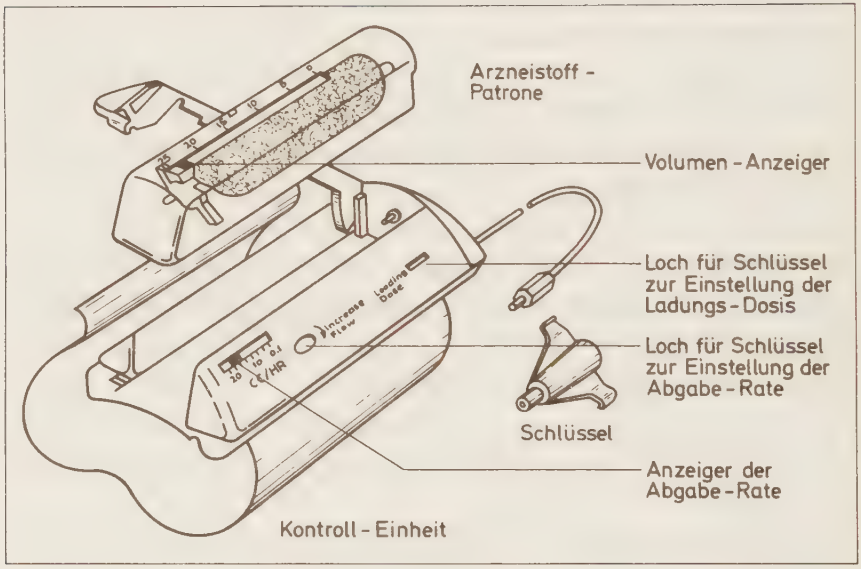

Abb. 19: Darstellung der wichtigsten Elemente des Infusionssystems AR/MED® (aus HEILMANN [56])

til gesteuert, das ein sehr langsames und gleichmäßiges Strömen erlaubt, weshalb kleinste Kanülen verwendet werden können. Bei Störungen zeigt ein Warnsystem eine Änderung der Strömungsverhältnisse dem Patienten unverzüglich an (24, 164). Das Arzneistoffreservoir ist eine vom Patienten bei Bedarf auswechselbare Patrone.
Die Abgaberate kann zur Einleitung einer Therapie auf 3ml/min (loading dose) erhöht werden, bevor die Infusion in sehr viel geringerer Dosis erfolgt.

Im übrigen gelten die Kautelen strenger Sterilität wie bei jeder Infusion, das System darf nicht wiederholt eingesetzt werden und enthält zusätzlich einen Bakterienfilter.

3.1.3.2. Beiträge zur praktischen Anwendung

Einige Autoren (11, 61, 63, 64) berichten über den Einsatz von AR/MED bei der akuten myelotischen Leukämie zur intravenösen Applikation von Cytosin-Arabinosid (Ara-C). Diese Patienten mußten bisher alle 3-4 Wochen für einige Zeit stationär behandelt werden, da zur effektiven Therapie einige Tage ein therapeutischer Blutspiegel von Ara-C aufrecht erhalten werden muß (61).
Der Wirkstoff wird sehr schnell inaktiviert (Initial-Halbwertszeit 12 min), um eine therapeutische Plasmakonzentration zu erreichen, muß er demnach ständig, d.h. per inf. zugeführt werden. Der Blutspiegel in effektiver Höhe muß mindestens zweimal so lang, wie die leukämische Zellgenerationszeit beträgt, aufrecht erhalten bleiben (63). Mit dem Infusor kann diese Therapie ohne Hospitalisierung des Patienten durchgeführt werden. Ohne loading dose ist der kontinuierliche Ara-C-Spiegel erst

8-24 Stunden nach Infusionsbeginn erreicht, mit der Initialdosis von 3ml/min bereits in einer Stunde (64). Während der Fünf-Tage-Therapie ist der Patient mit dem Infusor frei beweglich, kann seiner üblichen Beschäftigung nachgehen und steht lediglich unter ambulanter Kontrolle (61). BOTTINO (11) hält den Infusor geeignet für eine befriedigende Routinetherapie und auch HO und Mitarbeiter (64) befürworten diese Applikationsmethode nicht für alle Fälle von akuter Leukämie, sehen den Grund der Ablehnung aber im zugeführten Medikament, das nicht für alle Leukämiepatienten indiziert ist, und nicht im Applikationssystem.

Im Fall eines 16-jährigen Mädchens mit neurogenem Diabetes genügten 5000 IE Insulin s.c. nicht, den Blutglukosespiegel zu senken, eine konstante Ketonämie, Leberhyperplasie und schwere Abszesse waren die Folgesymptome. Intravenöse Insulingaben verbesserten den Befund, aber die Ketoazidose trat weiterhin häufig auf. Mit ständigen Insulininfusionen durch AR/MED, verbunden mit einem Venenkatheter, eingestellt auf eine Tagesdosis von 5 E/I/std und einer Nachtdosis von 0,5 E/I/std gelang es, den Diabetes zu beherrschen. Das Fehlen einer Nachtdosis, wie es bei konventioneller Insulinapplikation üblich ist, bewirkte Ketonämie und Emesis am folgenden Morgen (104).

3.1.4. Überlegungen zur Bezeichnung als unkonventionelle Applikationsmethode

Der hauptsächliche Unterschied einer Medikamentenapplikation in Form eines Therapeutischen Systems gegenüber der konventionellen Applikation liegt in der Konzentration bzw. deren Änderung im Organismus.

Die Pharmakokinetik konventioneller Arzneimittel erfolgt, mit Ausnahme der Applikation durch Infusion, nach den Gleichungen für Reaktionen erster Ordnung (114), d.h. es entstehen undulierende Gewebekonzentrationen, wobei Phasen der Überdosierung abwechseln mit Phasen der Unterdosierung und nur über einen begrenzten Zeitraum ein therapeutisch optimaler Spiegel erreicht wird.

Bei Therapeutischen Systemen folgt die Wirkstoffabgabe einer Kinetik nullter Ordnung, d.h. sie geben den Wirkstoff gleichmäßig innerhalb eines erwünschten therapeutischen Wirkungsbereiches über längere, bestimmbare Zeitspannen ab.
Der Unterschied zwischen der Arzneistoffabgabe erster und nullter Ordnung kommt auch in der Nomenklatur zum Ausdruck. Bei konventionellen Arzneiformen ist es zweckmäßig, Mengenangaben zu machen, wohingegen es bei Therapeutischen Systemen erstmals in der medikamentösen Behandlung möglich ist, anzugeben, wieviel Arzneimenge pro Zeiteinheit über einen angegebenen Zeitraum abgegeben wird (54).
Auch die konventionelle Applikationsform der Infusion stellt ein Arzneistoffabgabemuster nullter Ordnung dar. Ihre praktische Anwendung ist jedoch recht störanfällig und bedarf der ständigen Überwachung durch Fachpersonal, außerdem ist sie nicht ohne Hospitalisierung oder Bettruhe durchzuführen.
Die Kombination einer optimalen biologischen Verfügbarkeit des Arzneimittels mit einer den Patienten - besonders bei chronischen Erkrankungen - möglichst wenig belastenden Anwendungsform, machen den Gebrauch Therapeutischer Systeme zu unkonventionellen Applikationsmethoden.

3.2. Applikation durch Implantation

3.2.1. Wesen und Funktionsgrundlagen

Nach der Definition von RITSCHEL (114) sind Implantate sterile, feste Arzneiformen, die durch Kompression entweder des Arzneistoffs allein oder mit Vehikelsubstanzen oder durch Schmelzen oder Sinterungsprozesse hergestellt werden. Sie werden durch chirurgische Maßnahmen verabreicht durch Inzision oder Injektion mit einem Spezialgerät. Implantate werden bisher ausschließlich zur Hormontherapie verwendet. Derartige feste Arzneiformen halten die Wirksamkeit des Arzneimittels auf Grund der geringen Löslichkeit und seiner kleinen Oberfläche mit geringen Wirkstoffdosen für längere Zeit aufrecht.
Die Absorptionsgeschwindigkeit ist der effektiven Oberfläche zu jeder Zeit direkt proportional, d.h. die absorbierte Menge pro Zeiteinheit verringert sich mit abnehmender Oberfläche (4, 28, 58). Auf Grund dieser Gesetzmäßigkeit können quantitative und zeitliche Vorhersagen zur Wirkung eines Implantats gemacht werden.
Implantationsort und Körperbewegung beeinflussen die Resorptionsgeschwindigkeit konventioneller Implantate; wie bei allen parenteralen Applikationsformen wird sie mitbestimmt von der Vaskularisierung des Applikationsortes. Nach der Implantation bildet sich meist eine Bindegewebskapsel um den Festkörper (58, 123), deren Einfluß auf die Resorption noch diskutiert wird (114). Ein anderer, die Resorption beeinflussender Faktor, ist die Körpertemperatur, bei der es art-, alters- und individuell bedingte Unterschiede gibt; die Löslichkeit des Medikaments ist bei niedriger Temperatur verringert, entsprechend die Resorptionsgeschwindigkeit. Über den Einfluß von Vehikelsubstanzen auf die Resorptionsgeschwindigkeit bei Implantaten lassen sich nach

RITSCHEL (114) keine allgemeinen Aussagen machen.
Inwieweit diese Feststellungen von RITSCHEL (114) noch zutreffen bzw. zu ergänzen sind, wird bei der Darstellung der speziellen Verfahren zu erörtern sein.

DOST (28) postuliert für feste, depotwirksame Arzneimittelzubereitungen, daß die Resorption des inkorporierten Stoffes in möglichst enger Annäherung an eine arithmetische Progression erfolgt, wobei deren Erreichung den Idealfall darstellen würde. Das bedeutet die Entwicklung neuer Implantatformen, deren Depots nach der Injektion nicht proportional zu ihrem jeweiligen Gehalt abnehmen, sondern dem Organismus in jeder Zeiteinheit möglichst stets die gleiche Menge an Wirkstoff zur Resorption zur Verfügung stellen. Derartige Implantate folgen einem Wirkstofffreisetzungsmuster nullter Ordnung mit der Konsequenz eines gleichbleibend therapeutisch wirksamen Blutspiegels.

3.2.2. RALGRO ®, ein hormonfreies Anabolikum für Wiederkäuer

3.2.2.1. Konzept, Medikament und Applikationstechnik

Neben der Immunprophylaxe (92) gewinnt die medikamentelle Vorsorge in der rationellen Massentierhaltung zunehmend an Bedeutung (142), und hier führen Aspekte der anabolen Langzeitprophylaxe zur Entwicklung geeigneter Medikamente und Applikationsformen. Bei Ralgro handelt es sich um ein arzneiwirksames Anabolikum, das zur gezielten Prophylaxe bei Wiederkäuern verwendet werden kann. In diesem Zusammenhang versteht TREPPENHAUER (142) unter Prophylaxe das gesamte Spektrum vorsorglicher Behandlung, das noch nicht streng Therapie aber nicht

mehr allgemeine Prophylaxe bedeutet.

Ein als Anabolikum zu bezeichnendes Präparat bewirkt im Organismus eine Steigerung der Eiweißsynthese und damit eine Stoffwechsellage, die durch eine positive Stickstoffbilanz charakterisiert ist. Entsprechend ergeben sich für Ralgro folgende Anwendungsmöglichkeiten:

- als Anabolikum, Roborans und Adjuvans bei katabolischen Krankheiten, Wurmbefall und Distomatose,
- zur Behebung von Wachstumsstörungen und -depressionen nach kachektischen Zuständen,
- zur Verbesserung bzw. Regulierung von Proteinsynthese und -retention,
- zur Erhöhung der unspezifischen Abwehrkräfte des Organismus, Förderung der Bildung spezifischer Antikörper, Regeneration nach Infektionskrankheiten (47, 129).

Der anabolische Effekt über längere Zeiträume tritt ohne Nebenwirkungen ein und ohne Rückstände in tierischen Produkten zu hinterlassen, beides sind Erscheinungen, die mit der Anwendung anaboler Steroide nachteilig verbunden sind (13, 36, 47, 58).

Ralgro leitet sich nicht von einem sexogenen Hormon ab, es ist kein Steroid, sondern ein Stoffwechselprodukt des Schimmelpilzes Gibberella zeae -Resorcylsäurelakton, INN-Zeranol-, von dem es mehrere Derivate gibt.

Die anabole Wirksamkeit des Resorcylsäurelaktons wurde erstmalig 1957 von STOB und ANDREWS (zit. n. 129) beschrieben. Die im Präparat Ralgro zusammengefaßten Verbindungen erwiesen sich in umfangreichen Screening-Programmen in den USA als am sichersten wirksam, besonders bei Wiederkäuern (47, 129). Der günstige Effekt dieser Substanzen auf die Gewichtsentwicklung und Futterverwertung hängt eng mit dem

Intermediärstoffwechsel und dessen Stimulierung zusammen, der genaue Wirkungsmechanismus ist aber bisher nicht geklärt (142).

Ralgro wird in der Form von rundlichen Pellets mit 12mg Zeranol hergestellt, bei Tieren bis zu 300 kg Gewicht werden 3 Pellets = 36mg Zeranol vorgeschlagen, bei schwereren Tieren kann die Zahl der Implantate erhöht werden. Der Wirkstoff wird aus der Arzneiform allmählich innerhalb 60-90 Tagen freigesetzt, nach dieser Zeit kann wiederholt implantiert werden (47).
Die Pellets werden mit Hilfe eines speziellen Implantationsgerätes, des Franklin-Peljektor® unter die Haut der Ohrmuschel, etwa im mittleren Drittel, in Richtung Ohrgrund implantiert; dort müssen sie in der richtigen Lage palpierbar sein. Es ist unbedingt notwendig, die Implantationstechnik streng zu beachten, da diese nach der Ansicht von TETER (139) für die Resorption zumindest die gleiche Bedeutung hat wie die Formulierung des Implantats. Die Wirksamkeit kann beeinträchtigt oder ganz aufgehoben werden, wenn die Implantation in das Knorpelgewebe oder die Haut erfolgt, bzw. durch eine Gefäßverletzung eine Blutung entsteht.

3.2.2.2. Wirksamkeit und Unschädlichkeit des Verfahrens

Die Wirkeigenschaften von Ralgro bestehen in einer gesteigerten Eiweißsynthese also Gewichtszunahme über längere Zeit und einer besseren Futterausnutzung. Die größere Stickstoffretention behandelter Tiere gegenüber unbehandelten läßt sich durch Stickstoffbilanzuntersuchungen, die das Indiz für die Wirksamkeit eines Anabolikums sind, bestätigen (Tabelle 7).

		N-Bilanz in g					
	Anzahl der Tiere	Versuchs-beginn	P_1	P_2	P_3	P_4	Gesamt
Kontrolle	3	140	153	151	150	150	604 = 100 %
RALGRO 3 Pellets/ Tier (36mg)	3	134	161	179	181	170	691 = 114 %

P = Stickstoffbilanz über jeweils 4 Tage.

Tab. 7: Ergebnis eines N-Bilanz-Versuches mit RALGRO bei Kälbern (aus SCHRÖDER, TREPPENHAUER [129])

In einem Stoffwechselversuch mit Schafen lagen die Werte für die Verbesserung der Stickstoffretention, auch bei wiederholter Anwendung, sogar über 25% (47).

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu dem typischen Stickstoffbilanzverhalten anaboler Steroide. Nach ihrer Anwendung wird nach wenigen Tagen die höchste Wirkung erreicht, die mehrere Tage anhält, sie vermindert sich trotz weiterer Behandlung und verliert sich schließlich ganz (80).

Bei doppelter Dosis kann noch eine Wirkung, jedoch nur für kurze Zeit, erzielt werden, die sich dann für mehrere Tage ins Gegenteil verkehrt (rebound-Effekt). Als Langzeitanabolikum sind Steroide demnach nicht geeignet.

Anders verläuft die Gewichtszunahme nach der Verabfolgung von Zeranol. Sie steigt nur allmählich an, liegt dabei ständig über der unbehandelter Tiere und kann bei wiederholter Anwendung ohne zwischenzeitlichen Abfall noch gesteigert werden (18, 87). Die Abbildung 20 zeigt die graphische

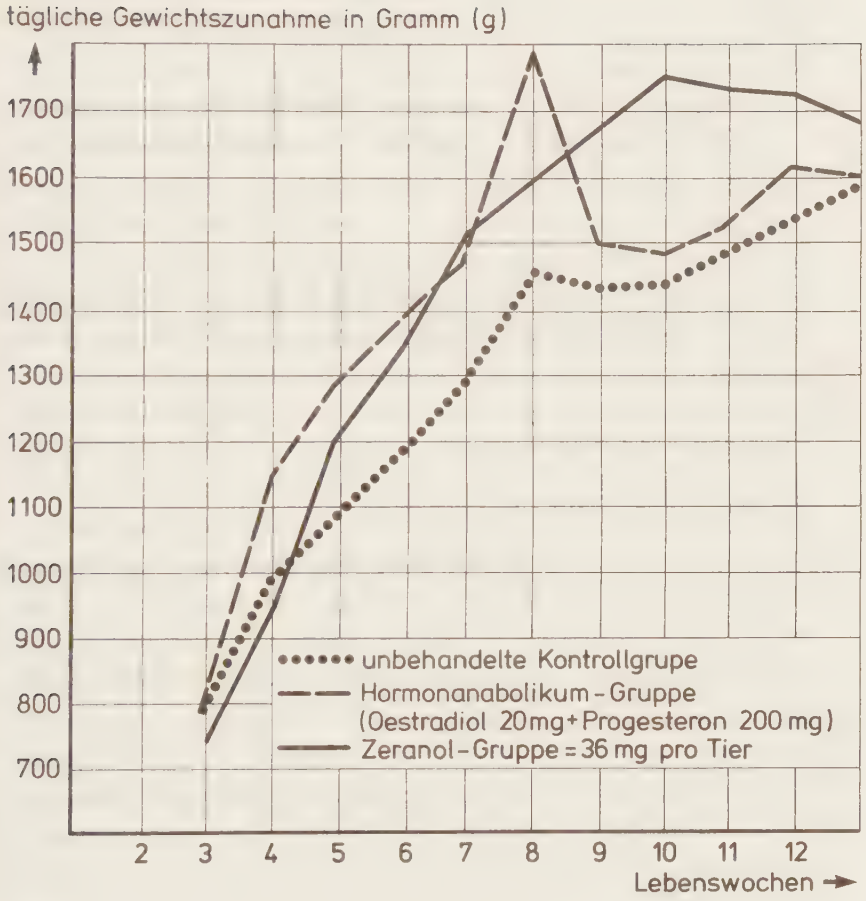

Abb. 20: Graphischer Verlauf der täglichen Gewichtszunahmen pro Tier in Gramm der drei Versuchsgruppen: A, B und C (aus VILLWOCK [146])

Darstellung der Ergebnisse einer Versuchsanordnung mit zwei unterschiedlich behandelten Abteilungen und einer unbehandelten Kontrollgruppe von Kälbern.

Bei entsprechenden Untersuchungen von RIETBROCK (112) an Endmastbullen, Tieren also, bei denen mit einem wesentlichen Wachstum nicht mehr zu rechnen ist, betrug das Mehrgewicht einmal implantierter Tiere gegenüber unbehandelten Kontrolltieren nach 65 Tagen durchschnittlich 5,9 %, das zweimal behandelter Tiere 15,3 % pro Tier.

Die anabolische Wirkung des Zeranol, verbunden mit einer Verbesserung der Futterverwertung und dem Ausbleiben der sonst bei anabolen Steroiden vorkommenden, unerwünschten Nebenwirkungen sind Eigenschaften, die diesem Wirkstoff in der rationellen Nutztierhaltung ein breites Einsatzspektrum verschaffen (13, 18, 47, 112). Die Tatsache, daß es sich geschlechtsneutral verhält, d.h. keinen Einfluß auf den physiologischen Hormonhaushalt nimmt (die Konzeptionsraten von behandelten Rindern und Schafen sind unverändert [87, 129]), gestattet seine Anwendung auch bei Zuchttieren.

Es ist brauchbar in allen Lebensaltern, während Steroidanabolika vornehmlich bei juvenilen Individuen einen deutlich stimulierenden Einfluß haben (112).

Doch gerade bei Jungtieren zeigt sich die positive klinische Wirkung der anabolen Prophylaxe mit Zeranol, sowohl bei Schaflämmern konnte die Mortalitäts- und Morbiditätsrate signifikant gesenkt werden (87), als auch bei Kälbern. Innerhalb der ersten Lebenswochen traten bei einer behandelten Tiergruppe zwei Erkrankungshäufungen auf; diese Zeitabschnitte werden von MAYR und Mitarbeitern (93) als erste und zweite Infektionsphase bezeichnet. Bei einer unbehandelten Kontrollgruppe gab es noch eine dritte Krankheitsphase mit einer doppelt so hohen Morbiditätsrate in allen Häufungen, schweren klinischen Erscheinungen, die doppelt so

häufig chemotherapeutisch angegangen werden mußten und einer fünfmal höheren Mortalität (128, 142).

Für die klinische Bewertung von Zeranol ist auch seine Kompatibilität mit anderen Therapeutika von Bedeutung, ebenso seine Einsatzmöglichkeit in Problembeständen und seine Indikation bei vorgeschädigten Tieren (47), obwohl es nicht zur Substitution bei temporären Mangelzuständen dient (129).

Die akute und chronische Toxizität ist gering (112), die LD_{50} oral für Maus und Ratte beträgt 40g/kg/KGW, die LD_{50} intraperitoneal für die Maus 4,4g/kg/KGW, für die Ratte (weiblich) 10,9g/kg/KGW (47).

Ein entscheidender Parameter für den Einsatz eines Medikaments in der Nutztierhaltung ist sein Rückstandverhalten in tierischen Produkten, die für den Verzehr bestimmt sind.

Auf Grund radioisotopischer Ausscheidungsuntersuchungen (Empfindlichkeit 0,5ppb) von SHARP und DYER (132) mit der doppelten therapeutischen Dosis wurde eine Karenzzeit für Rinder (36mg Zeranol) von 65 Tagen und für Schafe (12mg Zeranol) von 40 Tagen festgelegt.

BROWN (13) berichtet über Ausscheidungsuntersuchungen bei mit 36mg titriummarkiertem Zeranol implantierten Ochsen: "Zwölf repräsentative Gewebeproben wurden den behandelten Tieren jeweils am 10., 30., 44., 50., 65., 80., 95., 110. und 125. Tag nach der Applikation frisch entnommen und auf Radioaktivität untersucht. Am 44. bzw. 65. Tag nach der Applikation konnte Zeranol nicht mehr im Blutserum festgestellt werden. In keinem Versuchszeitraum waren in der Muskulatur Rückstände zu finden. Die nach 30 und 50 Tagen entnommenen Leberproben enthielten weniger als 0,5 ppb; nach 65 Tagen waren auch diese Rückstände nicht mehr nachweisbar."

MOLDTMANN (zit. n. 129) wies anhand UV-spektrometrischer Analysen nach, ausgehend vom Tag nach der Implantation von 36 mg Zeranol, daß

sich zu keinem Zeitpunkt Hinweise auf das Vorhandensein von Zeranol in der Milch ergaben. Daher ist keine einzuhaltende Karenzzeit bei der Ablieferung von Milch implantierter Tiere vorgeschrieben.
Anschließend sei noch auf die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens hingewiesen, das nur eine einmalige Anwendung für eine Wirkungsdauer bis zu 100 Tagen benötigt und bei Schlachttieren zur Mastzeitverkürzung beiträgt (18), die für die Rationalität von Mastbetrieben einen wichtigen Kalkulationsfaktor darstellt.

3.2.3. Eine implantierbare Arzneimittelkapsel zur kontrollierten Wirkstoffabgabe

3.2.3.1. Konzept und Beschreibung des Systems (nach ARTHUR D. LITTLE, Inc. [5, 6])

Bei dem Implantat handelt es sich um einen Medikamententräger, geformt aus Polypeptid-Verbindungen, der vorherbestimmte, gleichbleibende Dosen eines eingefüllten Medikaments über den Zeitraum von sechs Monaten bis zu einem Jahr abgibt und sich anschließend auflöst.
Die Herstellerfirma ARTHUR D. LITTLE, Inc., Cambridge, USA arbeitet im Auftrage des Nationalen Gesundheitsinstituts (NIH) der USA an zwei Projekten zum praktischen Einsatz dieser Anwendungsform.
Das erste befaßt sich mit der kontrollierten Abgabe von Rauschgiftantagonisten, z.B. Verbindungen, die die Wirkungen von Heroin blockieren, während sich der Patient gleichzeitig einer Behandlung unterzieht, die den psycho-sozialen Aspekt der Sucht betrifft, das zweite Programm umfaßt Kontrazeptiva.
Für die Zukunft sind weitere Anwendungen konzipiert: auf dem Gebiet der Humanmedizin von hochwirksamen Pharmaka, die eine besonders exakte

Dosierung bei langer Applikationszeit erfordern, u.a. Antihypertonika und Malariamittel, für die Veterinärmedizin die Applikation von Anabolika, Antibiotika und Antiparasitaria bei Groß- und Kleintieren.

Das Implantat ist ein festes, zylindrisches, ineinandersteckbares Rohr von ein bis zwei Zentimetern Länge und weniger als 0,2 Zentimetern im Durchmesser, dessen Lumen mit Arzneistoff gefüllt ist. Es kann chirurgisch oder mit einer großen Kanüle subkutan implantiert werden; sobald es appliziert ist, beginnt es in genau eingehaltenen Dosen bis zu einem vorherbestimmten Zeitpunkt den Arzneistoff durch Diffusion in seine Umgebung abzugeben. Wenn der Arzneistoff aufgebraucht ist, zerfällt die biokompatible Kapsel in ungiftige Aminosäuren, die ohne Gefahr vom Patientenorganismus absorbiert werden.
Die Kapsel besteht aus Polypeptiden basierend auf Glutaminsäure, einer natürlich vorkommenden Aminosäure. Glutaminsäure wird über die Zwischenstufe N-carboxyanhydrid zu Polyglutaminsäure polymerisiert. Dieses Polymer zeichnet sich durch eine geringe Toxizität aus, hat keine Antigenwirkung und wird hydrolysiert durch eine Anzahl von Säureenzymen. Allerdings ist es wasserlöslich, sodaß aus Polyglutaminsäure hergestellte implantierte Vorrichtungen im allgemeinen in ein bis zwei Tagen absorbiert werden, zu schnell, um für eine Langzeitapplikation brauchbar zu sein. Um die Löslichkeit des Polymers zu reduzieren, wird es mit bestimmten Alkoholen verestert, die Ester sind wasserunlöslich, werden aber in bestimmbaren Zeiträumen enzymatisch abgebaut. Wann die Kapsel hydrolysiert wird, hängt von ihrer Geometrie u.a. von Wandstärke und Durchmesser ab.
Wenn die Kapsel subkutan implantiert oder injiziert ist, füllt sie sich in den ersten Tagen, je nach Löslichkeit des Arzneistoffs, mit Wasser (bei mangelhafter Wasserlöslichkeit können Salze z.B. $CaCl_2$ in geringer

Menge zugesetzt werden). Sobald der Prozeß abgeschlossen ist, wird das Pharmakon in steady-state Raten freigesetzt. Da es sich dabei um einen Diffusionsvorgang handelt, ist die gleichmäßige Abgabe natürlich nur gewährleistet, solange die Flüssigkeit im Kapsellumen wirkstoffgesättigt bleibt, d.h. es muß ein Wirkstoffüberschuß bei Applikationsbeginn vorhanden sein, der kontinuierlich abgebaut wird. Sobald die Arzneistofflösung ungesättigt wird, beginnt ein exponentieller Abfall der Wirkstofffreisetzung und die Applikationsperiode ist beendet (Abbildung 21).
Die relative Dauer der Übergangs- und steady-state Perioden kann durch die spezielle Herstellungstechnik der Geräte festgelegt werden. Ein praktisches Beispiel für die Konstanz der Abgaberate zeigt die Abbildung 22, in der die in vitro Freisetzung des Rauschgiftantagonisten Naltrexone in Beziehung zur Zeit dargestellt ist. Die Naltrexone-Implantate sind noch im Versuch, bisher liegen Daten über eine kontinuierliche Abgabe von annähernd 10 mcg/std über mehr als 80 Tagen vor.
Die Technik der Medikamentenapplikation mittels Polymer-Implantate liegt zur Prüfung bei der Food and Drug Administration (FDA) in den USA vor. Da es sich dabei um ein Langzeit-Medikamenten-Abgabegerät handelt, bei dem der Verlauf der Abgaberate und die anschließende Auflösung der Vorrichtung im Organismus gesondert untersucht werden, rechnet die Herstellerfirma mit einer Prüfzeit von drei bis vier Jahren.

3.2.4. Implantationen als unkonventionelle Applikationsmethoden

Die beschriebenen Verfahren sind identisch in ihrer Anwendungstechnik - der subkutanen Implantation eines Festkörpers -, die nicht als routinemäßige Applikationsmethode bezeichnet werden kann, obwohl sie bereits 1937 von DEANESLY und PARKES (zit. n. 144) für fettlösliche Hormone

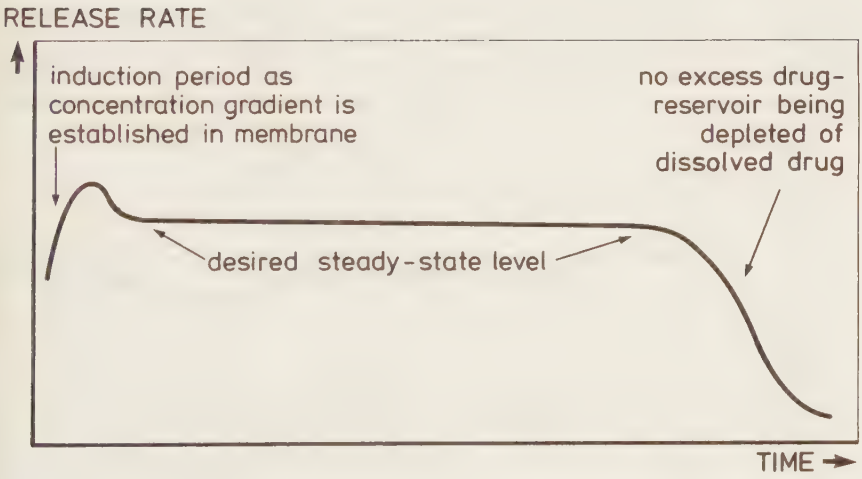

Abb. 21: Schemadarstellung über den Verlauf der Abgaberaten bei Membran-Geräten (aus ARTHUR D. LITTLE [6])

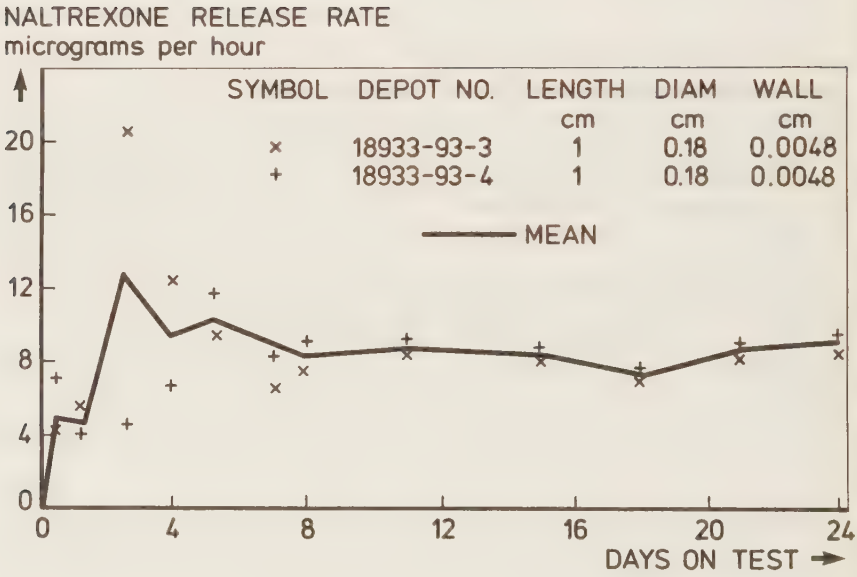

Abb. 22: In vitro Abgabe von Naltrexone durch Glutamat-Copolymer-Kapseln (aus ARTHUR D. LITTLE [6])

eingeführt und zwischenzeitlich immer wieder für Hormone (Steroide, Insulin) angewendet worden ist, meist als Substitutionstherapie, aber auch zur hormonellen Kastration, z. B. beim Kapaunisieren der Hähnchen. Die Pharmakokinetik des Wirkstoffs bei der Implantation von Ralgro folgt konventionellen Mustern.

Anders bei Implantationen der Polymer-Membran-Kapsel, die zudem nur der Medikamententräger ist, die aber bei allen Medikamenten, die mittels Implantationsdepots nach diesem Verfahren in den Organismus gebracht werden, eine Wirkstofffreisetzung nach einer Kinetik nullter Ordnung bewirken, was sicher mit Ausnahme der Infusion, als Kriterium einer unkonventionellen Applikationsmethode anzusehen ist. Ebenso wie die Tatsache, daß der Medikamententräger über die gesamte Anwendungsdauer in der ursprünglichen Gestalt erhalten bleibt, um die Freisetzungskinetik aufrecht zu erhalten und erst anschließend biokompatibel zerfällt und reaktionslos resorbiert wird.

3.2.5. Ein intravaginales Hormon-Applikationssystem für Rinder (ABBOVESTROL-PRID)

3.2.5.1. Definition und Zweckbestimmung

Bei dem zu beschreibenden Applikationssystem handelt es sich um ein Gerät, in dem Progesteron in einer inaktiven elastischen Silicon-Gummi-Mischung verteilt ist. Diese Mischung sorgt für eine vorausbestimmte Freisetzung von Progesteron. Sie wird gleichmäßig auf ein rostfreies Stahlband in Spiralstruktur gestrichen, an der eine Kapsel mit Östradiol befestigt ist.

Der Apparat ist indiziert zur Kontrolle des Kalbens von Kühen und Färsen in einer Herde und ist dazu bestimmt, den Zeitpunkt des Östrus und Kalbens der Tiere dahingehend zu beeinflussen, daß er bei allen Individuen der Population möglichst synchron verläuft. Neben der daraus folgenden arbeitstechnischen Rationalisierung, ist durch die Östrussynchronisation

die Möglichkeit gegeben, die Anzahl der trächtigen Tiere in einer Herde gegenüber einem nicht behandelten Bestand schon in der frühen Zuchtsaison zu erhöhen. Das ABBOVESTROL-PRID ist nur wirksam bei Kühen und Färsen mit normalen reproduktiven Systemen.

3.2.5.2. Funktionsgrundlagen

Das Progesteron aus der Silicon-Gummi-Mischung wird in einer kontrollierten Zeitspanne freigesetzt, dadurch der Progesteron-Blutspiegel der trächtigen Kuh erreicht und so die normale zyklische Aktivität verhindert. Die Siliconhülle ist schon seit einer Reihe von Jahren untersucht und zur kontrollierten Freisetzung von Drogen verwendet worden (30, 35, 72, 138). Die subkutane Implantation von elastischen Stäbchen mit Progesteron-Silicon ist eine erprobte Methode zur Kontrolle des Östruszyklus bei Schafen (31) und es ist nachgewiesen, daß sie den Östrus bei der Kuh hemmt (116). Bei der Messung der Progesteron-Freisetzung aus Siliconhüllen wurde von WINKLER und Mitarbeitern (162) nachgewiesen, daß die Wirkstofffreisetzung einem kontrollierten Matrizen-Diffusionsmodell folgt, bei dem die freigesetzte Menge linear mit der Quadratwurzel der Zeit verläuft. Daraus ergibt sich, daß die Progesteronfreisetzung für eine bestimmte Zeit vorhersagbar ist. Der Plasma-Progesteronspiegel zeigt innerhalb des Zyklus einen undulierenden Verlauf zwischen $< 0,5$ ng/ml beim Östrus bis 3 - 7 ng/ml 12 bis 14 Tage nach dem Östrus (40, 59, 60, 115). Die Behandlung mit dem intravaginalen Progesteron-Gerät führt zu Plasma-Progesteronspiegeln, die den während der lutealen Phase auftretenden ähnlich sind (90, 108).

Durch die Behandlung mit Progestagenen können zwar Östrus und Ovulation synchronisiert werden, doch die Konzeptionsrate ist niedriger als bei unbehandelten Tieren (48, 69, 91, 118). Die Untersuchungen von ROCHE (116) mit Progesteron-Implantationen in die Wamme von Rindern ergaben, daß eine zufriedenstellende Synchronisation und Konzeption durch die An-

Wendung einer 12-tägigen Progesteronbehandlung mit vorausgegangenen Injektionen von Östradiol und Progesteron zu erreichen sind. Das gleiche Ergebnis wird mit dem intravaginalen Progesteron-Gerät bei derselben Medikation erzielt (117, 119, 120).

Eine Alternativmethode zu den Injektionen wurde entwickelt, indem man eine mit Östradiolbenzoat gefüllte Gelatinekapsel an dem intravaginalen Gerät anbrachte, wobei die 10 mg-Kapsel sich zur Synchronisierung des Östrus als ebenso wirksam erwies, wie die Injektion von 5 mg Östradiol und 200 mg Progesteron (1). Durch das Kapsel-Freigabesystem steigen die Plasmaspiegel des Östrogen rasch innerhalb der physiologischen Grenzen (60, 99), kehren innerhalb 48 Stunden auf die Grundspiegel zurück und bleiben so während der 12-tägigen Behandlungsperiode. Dadurch wird eine frühzeitige Regression des C. luteum verursacht, oder seine Ausbildung verhindert. Durch diese korrelierende Wirkung von Progesteron und Östradiolbenzoat kann eine synchronisierte, zeitlich bestimmbare Ovulation bei den implantierten Tieren einer Herde provoziert werden, da der Implantationszeitpunkt ohne Rücksicht auf den individuellen Östruszustand gewählt werden kann (120).

3.2.5.3. Applikationstechnik

Das spiralförmige Gerät wird mit Hilfe einer Metall-Überhülle bis vor die Portio gebracht, die Hülle wird wieder entfernt, wobei ein Rückzugsband mitgeführt wird, das für die Dauer der Implantation außerhalb der Vulva sichtbar bleibt (Abb. 23).

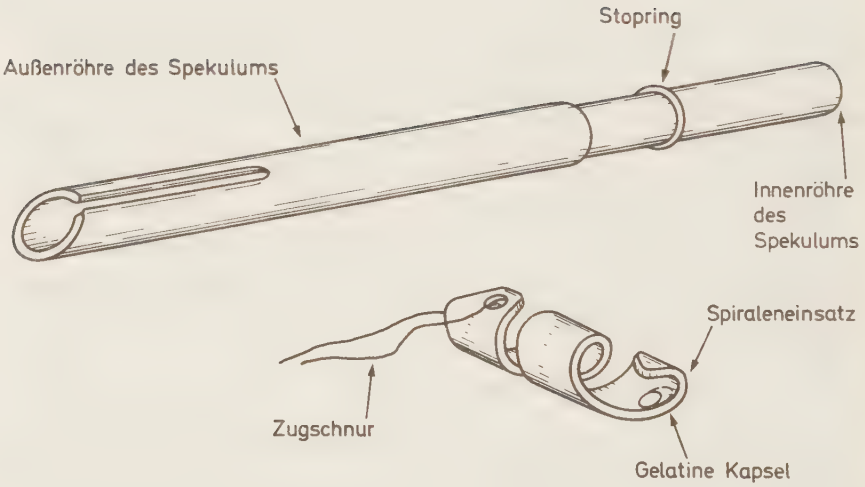

Abb. 23: Schematische Darstellung des ABBOVESTROL-PRID
(aus ABBOTT [1])

Das Applikationssystem kann zwischen dem 9. und 14. Tag wieder entfernt werden, und da alle in Frage kommenden Tiere des Bestandes gleichzeitig implantiert werden, tritt nach der Entfernung des Gerätes ein synchronisierter Gruppen-Östrus auf, der zur gleichzeitigen Besamung genutzt wird.

3.2.5.4. Wirksamkeit und Unschädlichkeit des Verfahrens

Das entscheidende Kriterium für eine als befriedigend zu bezeichnende Wirksamkeit dieses Verfahrens ist die anschließende Empfängnis- und Geburtsrate der so vorbehandelten Tiere. Die Empfängnisquote bei der künstlichen Besamung ist nicht niedriger als bei nicht vorbehandelten Tieren (91, 118, 160, 161).

Auf Grund einer Anzahl von Versuchen wurde bei einer Implantationszeit von 12 Tagen das genaueste Einsetzen des Östrus beobachtet (118). Die Tabelle 8 zeigt das Versuchsergebnis mit Östrogen- und Progesteroninjektionen, deren Wirksamkeit jedoch mit der der am ABBOVESTROL-PRID befestigten Östradiolkapsel identisch ist.

Tag des Östrus-Zyklus bei Verordnung der Implantationen	Zahl der Färsen	Zahl der Färsen mit Östrus	Einsetzungszeit des Östrus (Tage)		
			2	3	4
0 - 3	10	6	6		
4 - 6	6	6	4	1	1
7 - 14	12	9	6	3	
15 - 20	10	10	10		
zusammen:	38	31	26	4	1

Tab. 8: Einsetzen des Östrus bei Färsen nach einer 12-tägigen Progesteronbehandlung mit einer Östrogen- und Progesteroninjektion, verordnet am Einsetzungstag der Implantation (aus ABBOTT [1]).

Bei vergleichenden Untersuchungen zur Fruchtbarkeitsrate nach 12, 14 und 16-tägiger PRID-Implantation und anschließender Besamung nach 56 Stunden erwies sich die 12-tägige Implantationszeit als optimal, WEBEL (155) rät wegen des relativ geringen Untersuchungsmaterials jedoch zur vorsichtigen Interpretation der Ergebnisse. Vergleichende experimentelle Untersuchungen über die Fruchtbarkeit von Tieren mit synchronisiertem Östrus und unbehandelten Kontrolltieren ergaben, daß die PRID-Spirale nicht nachteilig auf die Fruchtbarkeit bei einer langzeitigen Besamungsperiode wirkt (Tab. 9).

Obwohl Progesteron, oral aufgenommen, inaktiv ist, (Britischer Veterinär-Kodex 1965), interessieren die Milch- und Plasmaspiegel der mit PRID behandelten Tiere. Die Konzentrationen im Plasma sind ähnlich denen in der Milch und diese wiederum gleichen dem Progesterongehalt der Milch von Kühen mit normalem Zyklus (90). Der Progesterongehalt der Fettanteile in den Milchprodukten ist höher, im ganzen schwankend abhängig von Zyklus und Trächtigkeit der Kuh und während der Trächtigkeit etwa 4mal höher in der Milch als im Plasma (40, 65).

Wenn behandelte Tiere geschlachtet werden, sind die Rückstände an Progesteron nach der Entfernung des Gerätes geringer als die bei Tieren, die bei nicht synchronisierter Brunst geschlachtet werden.
Die Östrogen-Konzentrationen in der Milch variieren mit dem Östrus-Zyklus und fluktuieren mit dem Plasma-Östrogenspiegel (99). Diese steigen nach dem Einsetzen des ABBOVESTROL-PRID schnell bis zur physiologischen Höhe an, kehren dann innerhalb 48 Stunden auf die Grundspiegel zurück und bleiben so während der 12-tägigen Behandlungsperiode.
Diese Untersuchungen zum Problem der Rückstände von Progesteron und Östrogen in den Produkten von Tieren, die mit dem Hormon-Applikationssystem behandelt wurden, deuten auf die Unschädlichkeit des Verfahrens hin.

Gruppe	Anzahl der Kühe: Gesamtzahl d. Kühe	Zurückgehaltene Spiralen	Im Östrus 1. Prüf-Periode	Empfäng.-Rate bei 1. AI	Im Östrus 1. u./oder 2. Prüf-periode	Empfängn.-rate 1. u. 2. AI	Jahr. trächtiger Kalbe während 42täg. Periode	Trächtigkeits-rate für 60tägige AI-Periode
Gruppe 45								
Kontrollen	24	-	23[1]	52%	24[2]	70%	17	79%
Behandelte	24	24	17[1]	52%	21[2]	80%	17	79%
Gruppe 46								
Kontrollen	24	-	17[1]	70%	19[2]	73%	14	66%
Behandelte	24	24	15[1]	46%	18[2]	72%	13	71%
Gruppe 47[3]	35	31	22	55%	28[4]	78%(55%)	22(63%)	
Gruppe 48								
Behandelte[3]	11	11	1	45%	5[5]	63%	7(63%)	
Behandelte	11	11	2	50%	6[5]	66%	4(36%)	

[1] Kontrollkühe, brünstig in den ersten 21 Beobachtungstagen. Behandelte, brünstig während vorherbestimmter 3tägiger Periode v. 7.-10. Nov

[2] Kontrollkühe, brünstig in den zweiten 21 Beobachtungstagen. Behandelte, brünstig während vorherbestimmter 6Tage-Periode v. 25.11.-1.12

[3] Besamt 56 und 52 Stunden nach Spiralentfernung ohne Rücksicht auf Brunst.

[4] Brünstig in 24stündiger Periode 48 Stunden nach Entfernung der Spirale oder 18-24 Tage später

[5] Innerhalb von 6 Tagen nach Entfernung der Spirale oder 18-24 Tage später

Tab. 9 : Studie über kontrollierte Ovulation, Universität Missouri 1976 (aus ABBOTT [1])

3.2.6. Charakterisierung des Applikationssystems als unkonventionell

Bei der beschriebenen Anwendungsform für Geschlechtshormone handelt es sich nicht um ein Implantat entsprechend der eingangs gegebenen Definition, da es nicht parenteral sondern lokal verabreicht wird. Seine Rückentfernung aus dem Organismus liegt dem Anwendungskonzept zugrunde, während es bei den vorher beschriebenen Implantationen zwar möglich, aber nicht beabsichtigt ist. Die Definition als Implantat für das ABBOVESTROL-PRID wurde vom Hersteller gegeben.

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Silikon-Gummimischung erfolgt durch Diffusion nach einem Matrizenmodell, d.h. die Oberfläche des Gerätes bleibt unverändert (Stahlspiralband mit dünner Arzneistoff-Trägermischung-Matrize), sodaß die Wirkstofffreisetzung sich nicht mit einer Volumenreduzierung des Depots verändert sondern konstant bleibt, auch hier liegt wieder eine Abgabekinetik nullter Ordnung vor. Die Faktoren, die die Freisetzungsrate bestimmen, sind die Oberfläche des Freisetzungsgebietes, die Arzneistoffkonzentration in der Polymer-Matrize und deren Stärke, sodaß die Menge und Dauer der Hormonzufuhr durch die Herstellungstechnik festgelegt wird. Die Dosierung ist identisch mit der Wirkstofffreisetzung in einer bestimmten Zeiteinheit, die in gleichbleibender Höhe über die Dauer der Implantation erhalten bleibt.

Die Konstruktion und Applikationstechnik des Gerätes gestatten eine zeitlich beliebig festsetzbare Intervention in den Hormonhaushalt des weiblichen Rindes, ohne den Hormonstatus des Tieres nachteilig zu beeinflussen. Dadurch kann eine Hormonapplikation bei Zuchttieren von exogenen Faktoren, wie z. B. einer angestrebten Steigerung der Rationalisierung, bestimmt werden, was bei der konventionellen Hormonapplikation nicht möglich ist, die bei Zuchttieren nur als Substitutionstherapie in Frage kommen kann. Dadurch ist das ABBOVESTROL-PRID nicht nur durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften sondern auch durch seine Einstatzmöglichkeit als unkonventionell charakterisiert.

3.3. Eine non-parenterale Applikationsmethode für Antibiotika: Ihre Beimischung zum Knochenzement

3.3.1. Konzept und Beschreibung

Der alloarthroplastische Gelenkersatz arthrotischer oder traumatisch geschädigter Gelenke nimmt in der Knochenchirurgie einen immer grösseren Platz ein. Die Höhe der in der Literatur angegebenen Infektionsquote zwischen 5 und 10% (16, 17, 78) zwingt dazu, die Infektionsprophylaxe bei Erstoperationen zu verbessern, und die Infektionstherapie beim Austausch infizierter Endoprothesen zu optimieren. Dabei werden nicht nur posttraumatische sondern auch hämatogene Infektionsursachen vermutet (17), denen mit einer antibiotischen Langzeittherapie zu begegnen ist. Werden Antibiotika dem zum Einzementieren der Prothesen verwendeten Polymethylmethacrylat Palacos® untermischt, so gelingt es, die Gefahr der Infektion durch Luftkeime oder über den hämatogenen Weg entscheidend zu vermindern (15, 17, 148). Eine dritte Indikation für den Einsatz einer Antibiotika-Knochenzement-Mischung ist die Therapie der chronischen Osteomyelitis (137, 147, 154).

Eines der wesentlichen Probleme bei der Behandlung chronisch infizierter Knochen ist die Tatsache, daß in den meist durch bindegewebige Säume abgegrenzten Sequestern kaum therapeutisch wirksame Gewebsspiegel parenteral gegebener Antibiotika zu erreichen sind (154). Dieser Komplikation bei Knochenendinfektionen versucht man durch eine lokale Applikation zu begegnen, da infolge des unmittelbaren Kontaktes zwischen Zement und Knochen und der Abgabe von Antibiotika aus dem Zement in den infizierten Knochen und das umgebende Gewebe ausreichend hohe Spiegel erreicht werden. "Ein Vergleich der Konzentrationen nach parenteraler

und lokaler Gentamycinapplikation zeigte wesentlich höhere Wundsekretkonzentrationen, wenn Gentamycin mit dem Knochenzement verabreicht wurde" (111).

Zur Herstellung des Antibiotika-Zement-Gemisches werden das pulverförmige Polymer mit dem Antibiotikum und dem flüssigen Monomer in einer sterilen Porzellanschale gut vermischt. Der entstehende, knetbare Teig läßt sich bei Zimmertemperatur etwa vier Minuten lang verarbeiten, später darf der Teig nicht mehr inkorporiert werden, da sonst ein gleichmäßiges Eindringen in alle Hohlräume des Knochens nicht mehr gewährleistet ist und Prothesenlockerung die Folge sein kann (96).
An das einzumischende Antibiotikum sind bestimmte Anforderungen zu stellen. Die oberflächlichen und tiefen Infektionen haben ein breites Erregerspektrum, demzufolge muß das Antibiotikum grampositive, gramnegative und anaerobe Keime bakterizid erfassen. Es muß thermostabil sein, da die Polymerisation des Polymethylmethacrylats mit einer beträchtlichen Wärmeentwicklung einhergeht, die bei Operationen in Blutleere sogar den Eiweißkoagulationspunkt von 56^{o} überschreitet (10). Die therapeutisch notwendigen Antibiotikamengen dürfen keine ins Gewicht fallenden Veränderungen der mechanischen Stabilität des Palacos verursachen, zudem sollte es eine möglichst niedrige Allergierate besitzen.

3.3.2. Medikamente

Es wurden versuchsweise verschiedene antibiotische Substanzen dem Polymer des Palacos untermischt. BUCHHOLZ et al. (14, 17) erprobten klinisch Penicillin, Streptomycin, Kanamycin, Chloramphenicol, Erythromycin, Colistin und Gentamycin. WANNSKE und Mitarbeiter (154) bestimmten

die Wirkspiegel nach der Zumischung verschiedener Antibiotika zum Knochenzement in der Corticalis nach experimenteller Osteomyelitis zu unterschiedlichen Zeiten. Demnach waren Carbenicillin und Cephalotin über 2 Wochen in hoher Konzentration, nach 6 Wochen aber nicht mehr nachzuweisen. Lincomycin und Gentamycin zeigten anfangs hohe Blutspiegelwerte, die nach vorübergehendem Abfall erneut anstiegen und noch nach 3 Wochen, Gentamycin noch nach 10 Monaten, im Langzeitversuch in therapeutischen Konzentrationen bestimmt werden konnten.

Bei zusätzlichen experimentellen und klinischen Untersuchungen anderer Autoren (77, 78, 111, 137, 148, 149, 150, 151, 152, 163) bewährte sich Gentamycin infolge seines breiten Wirkungsspektrums und seines hohen Wirkungskoeffizienten. BUCHHOLZ und GARTMANN (17) stellten fest, daß sich aus den vorliegenden klinischen Beobachtungen und Untersuchungen eindeutig die Überlegenheit der Gentamycin-Substanz bei der Behandlung der tiefen, schleichenden Infektion bei Hüftgelenksersatz, sowohl in bezug auf die prophylaktische Anwendung, als auch bei der therapeutischen Untermischung unter das zum Einzementieren verwendete Palacos ergibt.
Eine fertige Gentamycin-Knochenzement-Mischung ist als Handelsform Refobacin® - Palacos® R im Gebrauch.

Die Liberation von Gentamycin aus Refobacin-Palacos durch Diffusion in vitro ist abhängig von der Gentamycinkonzentration im Zement, von der Oberfläche der Prüfkörper und der Menge der Elutionsflüssigkeit. Noch nach einer Inkubationszeit von zweieinhalb Jahren war in vitro eine Gentamycinaktivität nachweisbar (148).
Da bei einer Vergrößerung des Volumens der Elutionsflüssigkeit mehr Gentamycin freigesetzt wird, nehmen WAHLIG und BUCHHOLZ (148) an,

daß im Organismus, durch den ständigen Abtransport des freigesetzten Gentamycin über die Blutbahn, möglicherweise sehr viel mehr Antibiotikum aus dem Palacos freigesetzt wird, als dies bei den in vitro-Versuchen der Fall ist.

SATTEL und NABERT-BOCK (125)kommen bei in vivo Untersuchungen zu anderen Ergebnissen, sie stellten keine Anreicherung von Gentamycin in der Umgebung des Palacos-Implantates fest.

Die Gentamycin-Freisetzungsbestimmungen in vitro und in vivo der bereits zur Wirksamkeit zitierten Autoren, ergeben jeweils nur fallspezifische Werte und keine gemeinsamen Hinweise auf zu objektivierende, pharmakokinetische Parameter bezüglich der Gentamycinliberation aus Palacos.

Diese Tatsache erklärt sich aus der Vielfalt der Faktoren, die die Freisetzung eines Wirkstoffs bestimmen. Neben seiner Löslichkeit, die in den genannten Untersuchungen dieselbe ist, es handelt sich immer um Gentamycin, ist die Lösungsgeschwindigkeit von Bedeutung. Diese ist abhängig von Temperatur, Bewegung, Viskosität, Adsorption des in Lösung gehenden Arzneistoffs an ungelöste Partikel, Polymorphie und oberflächenaktive Stoffe (114). Zum zweiten ist bei in vivo-Bestimmungen neben der Liberation des Pharmakons seine Resorption zu beachten, die wiederum ist abhängig von der Oberfläche des Wirkstoffträgers und deren möglichen Änderung, in diesem Fall von dem Gentamycin-Palacos-Implantat.

Im Hinblick auf die erheblich unterschiedlichen Untersuchungsvoraussetzungen und -materialien, im Experiment als Prüfkörper in Elutionsflüssigkeit oder unter die Rückenhaut implantiert, als Plombe in den Femurschaft eingesetzt, oder in der vielfältigen klinischen Anwendung, ist leicht zu erklären, daß, abgesehen von der allgemein festgestellten Wirksamkeit, keine einheitlichen Aussagen zur Gentamycinliberation und -resorption aus Refobacin-Palacos möglich sind. Analoges gilt für andere Antibiotika-

Knochenzement-Mischungen.
Bei alloarthroplastischen Eingriffen ist relativ häufig mit Komplikationen zu rechnen, die sich als Folgereaktionen intraoperativer Maßnahmen, wie Intravasationen von Mark und Fett (126) und in Form von postoperativen Infektionen ergeben können, oder von den Eigenschaften der beteiligten Hilfsmittel, hier des Polymethylmethacrylats (32, 42, 81) bzw. des Antibiotikums verursacht sein können. An dieser Stelle interessieren nur etwaige Nebenwirkungen der beigemischten Antibiotika. Sie sind in dieser Applikationsform die gleichen, wie bei anderen Applikationen, d.h. bei Gentamycin besteht die Gefahr der Unverträglichkeit bzw. die Möglichkeit der Allergisierung. Dasselbe gilt neben den dosisabhängigen oto- und nephrotoxischen Schadwirkungen für andere Antibiotikabeimischungen in den Knochenzement auch.

3.3.3. Zitate zur klinischen Anwendung

Die klinischen Ergebnisse, sowohl nach der prophylaktischen als auch nach der therapeutischen Anwendung von Refobacin-Palacos werden durchgehend positiv beurteilt (17, 77, 78).
Die folgenschwerste Komplikation, die frühe oder späte, tiefe Infektion ist von BUCHHOLZ und ENGELBRECHT (16) bei der intrakondylären totalen Kniegelenksendoprothese in keinem Fall beobachtet worden, was neben einer optimierten Operationstechnik auf die systematische Verwendung des Refobacin Palacos zurückgeführt wird. Unter diesen Voraussetzungen darf die bisher sehr strenge Indikation für diesen Eingriff großzügiger gestellt werden (16). In der Gesamtzeit der generellen Infektionsprophylaxe mit Refobacin-Palacos bei allen alloarthroplastischen Eingriffen traten nach dem Bericht von BUCHHOLZ (14) bei 1095 Operationen nur

vier tiefe Infektionen auf; das entspricht einer Quote von 0,4%.
WAHLIG et al. (149, 151) konnten im Gewebe von Patienten mit totaler Endoprothese (die Bestimmungen waren möglich, da die Patienten aus anderen Gründen nachoperiert werden mußten bzw. gestorben waren) noch nach einem Zeitraum von fünf Monaten nach Einbringen des Refobacin Palacos hohe Gewebskonzentrationen in der besonders infektionsgefährdeten Zone um das Kunststoffimplantat nachweisen. Zumindest für diesen Zeitraum, vermutlich aber noch wesentlich länger, kann also mit einem wirksamen Infektionsschutz gerechnet werden.
Nebacetin-Palacos ist eine Neomycin-Bacitracin-Kombination mit synergistischer Wirkung gegenüber dem Erregerspektrum (19), das GARTENMANN und Mitarbeiter (39) bei ca. 100 Fällen von Hüft-, Finger-, Hand-, Ellbogen- und Kniegelenksendoprothesen verwendeten, bei denen in keinem Fall eine postoperative Infektion auftrat.
Zur Anwendung von Antibiotika-Knochenzement bei der Therapie der chronischen Osteomyelitis bestehen geteilte Meinungen. STÖHR et al. (137) berichten von zwei Fällen, bei denen durch diese Therapie eine Amputation vermieden werden konnte, und JENNY et al. (68) bezeichnen dieses Verfahren als eine vorteilhafte und effektive Behandlung bei lokalisierter Osteitis, posttraumatischer Osteomyelitis und infizierter Pseudarthrose. Demgegenüber halten WANNSKE et al. (154) die Verwendung von antibiotikahaltigem Knochenzement in der Osteomyelitisbehandlung nicht für gerechtfertigt, da sie nach ihrer Ansicht nicht genügend Stabilität bringt.

3.3.4. Charakterisierung der Methode als unkonventionell

Bei der Bezeichnung der Applikationsart für das Antibiotikum sind zwei Termini gebraucht worden 'lokal' und 'non-parenteral'. Im Sinne der eingangs gegebenen Definition für eine lokale Applikation, d.h. auf die innere oder äußere Körperoberfläche, also auf Haut oder Schleimhaut, handelt es sich hierbei nicht um ein lokales Verfahren, obwohl es in der Literatur als solches bezeichnet wird und diese Bezeichnung im Text übernommen worden ist.

Die gegebenen Definitionen für lokal und parenteral beziehen sich ausschließlich auf Pharmaka und Impfstoffe und sind verbunden mit spezifischen pharmakologischen bzw. immunologischen Wirkmechanismen.

Bei der Implantation des Knochenzements handelt es sich jedoch nicht um ein Medikament, sondern um einen technischen Hilfsstoff, der an keiner Körperstelle anders als lokal gegeben werden kann.

Durch die Einmischung von Antibiotika in den Knochenzement wird das lokale Hilfsmittel zum Pharmaträger mit Depotwirkung, was wiederum der parenteralen Applikation eines Wirkstoffs in Form eines Implantats entspricht.

Doch die Umgehung der Körperoberfläche erfolgt nicht zum Zweck der Medikamentenapplikation, sondern wird nur gleichzeitig dazu genutzt.

Die Pharmakonwirkung am Applikationsort ist vornehmlich lokaler Art.

Da diese Applikationsmethode für ein Antibiotikum nach Art und Wirkung weder als rein lokal, noch als parenteral definiert werden kann, erscheint die Eingruppierung, zusammen mit der Wundimmunisierung, als non-parenteral gerechtfertigt.

Diese Besonderheit macht die Antibiotikaapplikation gleichzeitig mit einem fixierenden Knochenzement zu einem unkonventionellen Applikationsverfahren.

3.4. Eine Applikationsmethode der non-parenteralen Schutzimpfungen

3.4.1. Immunisierung über die Wunde mit Cl. tetani-Toxoid

Diese von BALJER et al. (7) und MEILER (95) am Modell der Vakzinierung von Mäusen mit Cl. tetani-Toxoid beschriebenen Methode der non-parenteralen Schutzimpfung eröffnet die Möglichkeit, gegen Cl. tetani und Cl. novyi über eine Wunde mit demselben Erfolg zu immunisieren wie bei einer parenteralen Impfstoffapplikation.
Es kann vermutet werden, daß eine Immunisierung über die Wunde auch bei anderen Clostridienarten möglich ist (95).

3.4.1.1. Methoden und Ergebnisse

Zur Applikation wird der Impfstoff, mit Formalin inaktiviertes Tetanus-Toxin, mit einer Konzentrationsdichte von 2000 Lf/ml, in Gebrauchsverdünnung auf artifizielle Traumen unterschiedlichen Ausmaßes bei Mäusen (7) oder Operationswunden bzw. Verletzungen bei Pferden (23) aufgeträufelt.
Bei den durchgeführten Untersuchungen standen im Hinblick auf die Nutzanwendung dieser Applikationsmethode am Beispiel Tetanus-Toxoid die folgenden drei komplexen Gesichtspunkte im Vordergrund.

a) Wann ist ein wirksamer Impfschutz gegeben; in welchem Zeitraum nach der Wundsetzung ist noch eine wirksame Immunisierung in dieser Form möglich, und welche Impfstoffdosen sind dazu notwendig?

b) Haben die Art der Wunde und ihre Versorgung einen Einfluß auf die Immunisierung, bzw. die Immunisierung auf die Wundheilung?

c) Wird die Immunitätslage des Organismus durch frequente Immunisierung in kurzen Intervallen beeinflußt?

ad a) Auf die Korrelation zwischen einer wirksamen Immunisierung und der Dosierung des Impfstoffs bei der lokalen Impfung wurde bereits hingewiesen.

Bei einer fünfmal höheren Dosis (10 Lf) als bei der subkutanen Impfung (2 Lf) wird der gleiche Wirksamkeitsindex erreicht; ebenso entspricht die zeitliche Ausbildung der Immunität der einer parenteralen Impfung, der volle Impfschutz ist bei beiden am 8. Tag gegeben (7).
Bei der Tetanus-Revaccinierung über die Wunde ist der Zeitraum zwischen der Wundentstehung und der Impfung von einer ihre Wirksamkeit bestimmenden Bedeutung, d.h. welchen Einfluß nimmt die fortschreitende Wundheilung auf die Immunogenese? Bei der obgn. Dosierung ist eine hundertprozentige Wirksamkeit nur bei einer Impfung innerhalb der ersten drei bis fünf Stunden nach der Wundsetzung erreichbar, der Wirksamkeitsindex fällt dann rasch ab und nach 24 Stunden ist mit dieser Applikationsmethode keine Immunität mehr zu bewirken. Bei zehnfach höheren Dosen liegen die entsprechenden Punkte der Funktionskurve über den Wirksamkeitsverlust bei 24 bzw. 96 Stunden, analoge Verhältnisse werden von CRONAU (23) beschrieben.
Abbildung 24 veranschaulicht diese Untersuchungsergebnisse.

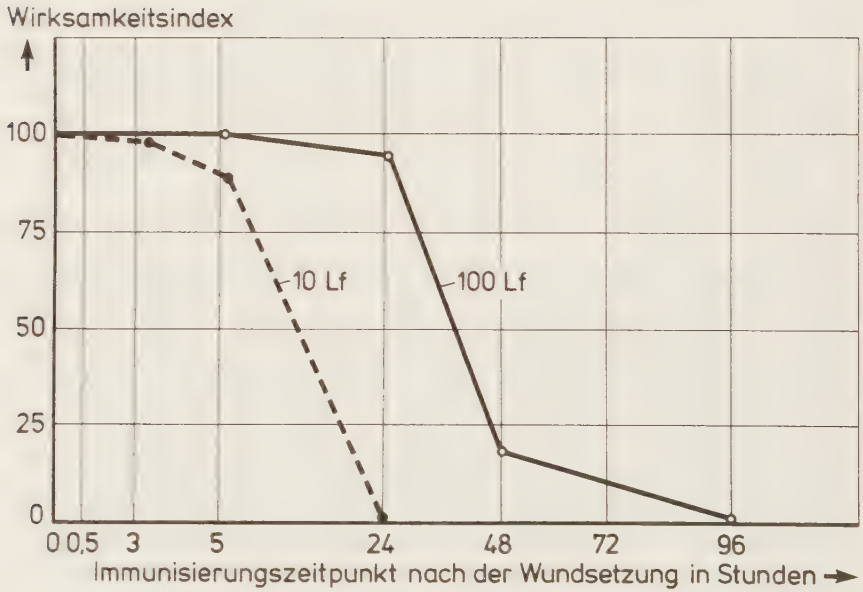

Abb. 24: Der Wirksamkeitsindex einer Wundimmunisierung mit Tetanus-Toxoid in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Wundsetzung und der Dosisgröße (aus BALJER et al. [7])

Als Erklärung dieses Phänomens läßt sich vermuten, daß mit zunehmender Wundheilung und Epithelisierung die immunogene Reaktion des Organismus sich immer mehr der nach einem kutanen bzw. perkutanen Immunisierungsversuchs gegen Tetanus angleicht, der wirkungslos ist (12, 25, 71).

ad b) Es wurden tiefe und oberflächliche Wunden unterschiedlicher Genese und mit verschiedenen Gewebeanteilen untersucht. Dabei ergab sich, daß mit Ausnahme oberflächlicher Brandwunden, die für denselben Infektionsschutz zehnfach höhere Toxoiddosen erfordern, unabhängig von Entstehungsursachen und Gewebebeteiligung bei derselben Dosierung (10 Lf) der volle Schutz erreicht wird. Bei unterschiedlicher Wundgröße sind die Ergebnisse annähernd die gleichen. Eine gegenseitige Beeinflussung von Wundversorgung, Wundheilung und Immunitätsausbildung ist nicht festzustellen.

ad c) Eine nachteilige Veränderung der Immunitätslage in Form einer Sensibilisierung oder Immunsupression wurde bei wiederholten Impfungen in kurzen Intervallen mit hohen Toxoiddosen nicht beobachtet.

Die Untersuchungen beweisen am Beispiel des Tetanus-Toxoid die Möglichkeit, über verschiedene Wundarten eine belastbare Immunität zu erreichen, verbunden mit den Vorteilen der lokalen Impfungen. Inwieweit diese Methode der non-parenteralen Immunisierung gegen andere, besonders ubiquitäre Erreger, erfolgreich ist, bleibt der Aufklärung durch weitere Untersuchungen vorbehalten.

3.4.2. Überlegungen zur Bezeichnung als unkonventionelle Applikationsmethode

Die Beantwortung der Frage, ob diese Applikationsmethode eines Impfstoffs als unkonventionell bezeichnet werden kann, ergibt sich nicht aus der Betrachtung der Methode allein. Die lokale Anwendung eines Arzneimittels in der Form des Aufträufelns ist durchaus als Routinemethode zu bezeichnen. In diesem Fall aber kann die Methode, um überhaupt effektiv sein zu können, nur im Zusammenhang mit ihrem Applikationsort gesehen werden, der üblicherweise bei einem intakten Organismus nicht gegeben ist. Bei dieser Applikationsart wird eine zufällige therapeutische Situation zur Impfung genutzt, während bei den konventionellen Methoden der parenteralen Impfung der Impfstoff durch eine artifizielle Traumatisierung und bei den konventionellen Methoden der lokalen Immunisierung der Impfstoff durch die Ausnützung physiologischer Vorgänge dem Organismus beigebracht wird.
Die Besonderheit des Applikationsortes bewirkt außerdem, daß der für einen Erfolg dieser Form der aktiven Immunisierung entscheidende Impfzeitpunkt ausschließlich durch die Reaktion des Organismus, hier der fortschreitenden Wundheilung, bestimmt und auf wenige Stunden eingegrenzt wird, ein Faktum, das bei konservativen Impfmethoden nicht existiert.

3.5. Applikationen mit dem Hochdruck-Injektor

3.5.1. Konzept und Entwicklung

Der Entwicklung des Druckinjektors lag eine Zufallsentdeckung zugrunde. Nach einer Explosion in einem Industriewerk wurden bei Arbeitern subkutane, schwarze Flecken festgestellt, bei denen es sich um Dieselöl handelte, das unter dem hohen Explosionsdruck, ohne Schmerzen zu verursachen, unter die Haut getrieben worden war. Dieses Phänomen initiierte die Konstruktion eines Hochdruck-Injektors, sowohl als Mono- als auch als Multidose-Gerät, mit dem Injektionslösungen ohne Kanüle, also weitgehend schmerzfrei, appliziert werden können.

Die ersten klinischen Versuche wurden 1947 von HINGSON und HUGHES (zit. n. SCHÖN [127]) durchgeführt, die zur Lokalanästhesie Procain mit dem von der R.P. SCHERER Corp., Detroit, USA entwickelten Hypospray® Jet-Injektor applizierten. In der Folgezeit wurde diese Anwendungsmethode für verschiedene Medikamente und Impfstoffe erprobt. Die Technik der nadellosen Injektion, verbunden mit einer Druckautomatik, führte zur Entwicklung der allgemein bekannten Impfpistolen, die zu Massenapplikationen eingesetzt werden. Bei Tuberkulin-Reihentestungen und BCG-Reihenimpfungen ist ihr Gebrauch die Methode der Wahl. KRANTZ (79) entwickelte 1960 den Dermo-Jet Druckinjektor mit einer speziellen Vorrichtung zur Infiltrations- und Leitungsanästhesie bei zahnärztlichen Eingriffen. Modifikationen und Verbesserungen der Geräte haben ihre Anwendung bei diagnostischen, präventiven und therapeutischen Maßnahmen in der Human- und Veterinärmedizin ermöglicht. Außer der Verwendung des Druckinjektors bei Schutzimpfungen (Grippe, Pocken, Tuberkulose, Masern, Mumps, Tularämie, Brucellose etc.) zur Anästhesie

und Medikamentenapplikation ist er auch zur Durchführung aller intrakutanen Allergietests (z.B. Mendel-Mantoux, Schick-Test, Tularin-Reaktion) geeignet (121).

3.5.2. Technik, Methodik und Ergebnisse des Verfahrens

Drei Applikationsarten können mit dem Druckinjektor durchgeführt werden: die intrakutane, subkutane und intramuskuläre Injektion wässriger und öliger Lösungen, für die jeweils eine spezielle Düse benötigt wird, deren Lumen nur ca. ein Zwanzigstel des Durchmessers einer Impfkanüle beträgt. Als Dosisgrößen können Volumina zwischen 0,1 und 1,0 ml, entweder je nach Gerät, oder mit demselben Gerät durch Auswechseln der Kolben injiziert werden. Die Dosierungsexaktheit ist nach gravimetrischen Messungen größer als die mit Spritze und Kanüle (8, 33, 38), die Abweichungen liegen unter 3 % (38).

Allerdings ist bei der Dosierung zu beachten, daß bei intrakutaner Applikation 0,05 ml an der Einschußstelle haften bleiben, was bei geringen Dosismengen zu berücksichtigen ist (38, 88). Die aus einer Hochdruckpumpe und dem pistolenförmigen Injektor bestehende Apparatur läßt an den dem Injektor vorgesetzten und für die verschiedenen Injektionstiefen jeweils unterschiedlich geformten Düsen den Impf- bzw. Arzneistoff mit einem Druck von etwa 350 bar austreten.
Der Hypospray-Injektor wird auf die desinfizierte Hautstelle gedrückt, nach der Betätigung des Hebels erfolgt die Injektion in 0,03 bis 0,3 Sekunden, anschließend sollte bei sachgemäßem Gebrauch der Düsenabdruck auf der Haut sichtbar sein. Der Dermojet-Injektor muß nicht unmittelbar auf die Haut aufgesetzt werden, doch je näher die Düse der Haut ist, umso

tiefer ist die Injektion, sie reicht bis zu 3,5 Zentimetern (94).
SCHÖN (127) untersuchte die Flüssigkeitsverteilung im Gewebe infolge einer Kanülen- bzw. Jetinjektion in vergleichbarer Injektionstiefe, wobei er folgende Unterschiede feststellte: Kanülenflüssigkeit verteilt sich vor allem auf gröber strukturierten Wegen in lockeren Gewebepartien in der Umgebung größerer Gefäße; Düsenflüssigkeit verteilt sich intensiver in fibrösem Gewebe und dringt leichter in kleinere Gefäße ein als die Flüssigkeit bei Kanüleninjektion. Nach ROGACHEV (121) weichen die Lokalreaktionen bei der Jetinjektion nicht wesentlich von denen einer Kanüleninjektion ab, der immunologische Effekt bei einer nadellosen Impfstoffapplikation ist der gleiche, wie bei der Kanüleninjektion eines Antigens (121, 136).

3.5.3. Vorteile und nachteilige Erfahrungen

Der größte Vorteil der Druckinjektoren, der sich besonders bei Impfungen und bei der Behandlung von Kindern auswirkt, ist in der nahezu schmerzlosen Applikation zu sehen (38, 89, 145). Als mittelbare Folge ergibt sich daraus eine Erhöhung der allgemeinen Impfbeteiligung bei Erst- und Wiederholungsimpfungen und somit ein besserer Impfschutz der Bevölkerung (8, 50, 145).
Die Methode der nadellosen Applikation schließt eine Infektion durch die Kanüle selbst, oder bei Massenimpfungen von einem zum anderen Patienten aus, eine Kontaminierung der Vaccine ist infolge technischer Vorrichtungen ebenfalls nicht möglich (8, 38, 89, 145). SPIESS (134) stellt die Möglichkeit einer Hepatitisübertragung durch Jetinjektoren nicht völlig in Abrede, obwohl sie noch nicht nachgewiesen wurde, das Risiko demnach sehr gering sein dürfte.

Als dritter Vorteil dieses Applikationsverfahren kann die Wirtschaftlichkeit angesehen werden, die in verschiedenen Fakten begründet ist. Die einfache Handhabung des Gerätes gestattet ohne Zwischensterilisation bis zu 600 Injektionen in der Stunde hintereinander (eine Sterilisation ist erst nach Abschluß der Aktion nötig [135]), Test-, Chemoprophylaxe- oder Impfprogramme sind auch durch Hilfspersonal in kurzer Zeit durchzuführen. Dadurch ergibt sich eine Einsparung von Material-, Zeit- und Personalkosten besonders bei Großaktionen, wie denen der öffentlichen Gesundheitsbehörden, internationalen Hilfsorganisationen, Industriebetrieben und der veterinärmedizinischen Seuchenbekämpfung.

Gelegentlich finden sich in der Literatur (38, 62, 145) Hinweise auf schmerzhafte Infiltrate an der Applikationsstelle, die VIERSBACH (145) auf Spuren von Impfstoff besonders Adjuvans in der Haut bei subkutaner Impfung zurückführt. HERRMANN(62) beobachtete diese Erscheinung auch nach der Applikation von Hostacain 3 %ig.
Derselbe Autor weist die Charakterisierung der Applikation als schmerzlos zurück und erachtet die mit dem Hockdruckinjektor erzielte Anästhesie für nicht ausreichend. Klinische und histologische Untersuchungen der Applikationsstelle an der Mundschleimhaut zeigten eine Zerreißung des Epithels und kleinerer Gefäße.

Ein nicht selten praktiziertes Verfahren ist die Selbstapplikation von Insulin mit Druckinjektor bei Diabetikern. In einem solchen Fall wurde nach eineinhalbjährigem Gebrauch des Gerätes von GABKA (38) bei einer Patientin eine Atrophie im Bereich des rechten M. biceps mit einer Seitendifferenz des Oberarms von 2 Zentimetern festgestellt. Diese Beobachtung wurde von COHN et al. (22)erhärtet, die bei experimentellen Insulinapplikationen per Jetinjektion feststellten, daß bei diesem Verfahren Nar-

benbildungen und eine Lipodystrophie die Konsequenzen eines lokalen metabolischen Effektes sind, der seine Ursache in den hohen Insulinkonzentrationen in diesem Gebiet hat.

Die Komplikationen bei Kortikosteroid-Behandlungen mit dem Druckinjektor sind nach Ansicht von HAMMAR (46) gering, er beschreibt eine Tendovaginitis als ungewöhnliche Nebenwirkung einer Triamcinolon-Injektion bei lichenifizierter, atopischer Dermatitis auf dem Handrücken.

Gravierendere Folgen zeigten sich bei einer Triamcinolon-Jetinjektion in ein Augenlid. In den darauffolgenden Tagen traten Schmerzen und eine starke Sichtbeeinträchtigung auf, die erst nach drei Jahren wieder aufgehoben war, bis auf einige, vom Patienten als schwebende Flocken bezeichnete Erscheinungen im Gesichtsfeld. Die Untersuchung zeigte restliche Steroidpartikel in der Vorkammer und Narben auf der Retina. Die Erscheinungen waren darauf zurückzuführen, daß das Medikament entgegen der Erwartung durch das Augenlid in den Augapfel injiziert worden war. Da Steroidinjektionen in das Auge zu schweren Sehstörungen bis zur Blindheit, Sekundärglaukom oder steroid-induziertem Katarakt bei disponierten Patienten führen kann, ist der Gebrauch des Hochdruck-Injektors trotz der Außergewöhnlichkeit des Zwischenfalls nach Ansicht der Referenten (106) abzulehnen.

3.5.4. Praktische Beispiele der Anwendung

Die Triamcinolon-Injektion mit dem Jetinjektor ist ein in der Dermatologie häufiger beschriebenes Verfahren mit unterschiedlicher Beurteilung.

PEACHEY und Mitarbeiter (105) kamen nach der Behandlung von Nageldystrophien infolge Psoriasis zu dem Schluß, daß die Methode gelegentlich hilfreich sei, aber ihr genereller Gebrauch bei dieser Erkrankung nicht empfohlen werden könne.

Die Erfolge beim Einsatz des Jetinjektors zur Triamcinolon-Applikation bei Granuloma annulare und Nekrobiosis lipoidica fanden SPAROW und ABEL (133) zufriedenstellend, trotz großer Rezidivrate. Die Wiederholungsbehandlung war jedoch in allen Fällen erfolgreich, ernsthafte Komplikationen traten nicht auf.

Uneingeschränkt positiv äußert sich VALLIS (143) über die Triamcinolon-Jetinjektion bei Keloiden und hypertrophierten Narben. Da die Kanüleninjektion sehr schmerzhaft ist, dabei oft wiederholt werden muß, ist die Jetinjektion, auch unabhängig vom therapeutischen Erfolg, der ebenfalls zu verzeichnen war, für den Patienten ungleich vorteilhafter.

Bei der Therapie von Aknepusteln, vergleichend untersucht für drei Medikamente und zwei Applikationsarten, intrapustulös mit Nadel oder Jetinjektor, stellten PARISH und WITKOWSKI (103) bei der letzteren Applikationsart einen geringeren Erfolg, unabhängig vom Medikament, als bei der Kanüleninjektion fest.

WINTER und KHANNA (163) behandelten 21 Patienten mit Sklerosis penis, von denen 71 % erfolglos vorbehandelt waren. Wiederholte Kortikoid-Jetinjektionen brachten bei einem hohen Prozentsatz der Patienten ein Verschwinden oder zumindest Abnehmen der Plaques, Beschwerden und Schmerzen. Bei gleicher Indikation beschreibt TOKSU (141) eine Modifikation dieses Verfahrens, nach seiner Ansicht ist durch die intakte dorsale Penishaut die Tunika albuginea mit dem Injektor nicht zu erreichen. Bei seiner Methode werden die Plaques chirurgisch freigelegt, teilweise abgetragen und der verbleibende Teil mit Triamcinolon-Jetinjektionen behandelt; nach der chirurgischen Wundversorgung ist die Behandlung abge-

schlossen.

Zu den ebenfalls bekannteren Anwendungsbereichen des Jetinjektors gehört die Lokalanästhesie. Sofern nur ein relativ kleiner Hautbezirk zu betäuben ist, ergibt sich ein breites Anwendungsspektrum in vielen medizinischen Disziplinen, auch als Oberflächenanästhesie für die nachfolgende Infiltrations- oder Leitungsanästhesie mit der Kanüle. Diagnostische Eingriffe wie Biopsie und Phlebographie (43, 49, 101), oberflächliche chirurgische Maßnahmen (76), besonders bei Kindern (102), sind durch eine vorhergehende Lokalbetäubung per Jetinjektion für den Patienten mit weniger Schmerz und Unannehmlichkeiten verbunden. Dieser Umstand wird gewichtiger bei wiederholten schmerzhaften Untersuchungen und bei einem bestimmten Patientenkreis; so berichten MOTT und STEVENSON (100) über seinen Gebrauch bei den häufig zu wiederholenden Untersuchungen bei leukämischen Kindern. Nach ihrer Feststellung ist die alleinige Anästhesie mit dem Jetinjektor bei Lumbalpunktionen ausreichend, zur Knochenmarkspunktion am Hüftbeinkamm genügt sie nicht, da das Periost nicht schmerzunempfindlich wird, in diesen Fällen ist eine zusätzliche Infiltrationsanästhesie notwendig. Doch die Kinder sind bei der Anwendung des Jetinjektors viel weniger beunruhigt und verlangen seltener nach einer Sedation vor der Prozedur.

Bei der perkutanen Verödung von Besenreiservarizen mit Aethoxysklerol bezeichnen BERTENYI und SCHNEIDER (9) die Applikation durch den Druckinjektor als ebenso unschädlich wie die mit der Nadel, aber als wesentlich einfacher, schneller und vor allem weniger schmerzhaft.

Eine spezielle Konstruktion des Jetinjektors ist der Epipen-Auto-Injektor zur Behandlung mit Epinephrin bei Patienten mit allergischer Diathese, der ein sofortiges Eingreifen bei der Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion, auch durch den Patienten selbst, ermöglicht (124).

Eine Besonderheit stellt der Gebrauch des Druckinjektors bei chirurgischen Eingriffen an der Leber dar, über die MILONOV und Mitarbeiter

(98) berichten. Da die Blutstillung innerhalb des Leberparenchyms gelegentlich Schwierigkeiten bereitet, applizierten sie mit einem modifizierten Injektor einen Spezialkleber in die blutenden Leberareale. Mit dieser Methode allein oder kombiniert mit anderen, sonst praktizierten Verfahren, wurde in 25 Fällen unterschiedlicher chirurgischer Maßnahmen an der Leber eine gute Hämostase erreicht. Komplikationen wurden dabei nicht beobachtet.

3.5.5. Druckinjektionen als unkonventionelle Applikationsmethode

Bei den Überlegungen zur Definition der Hochdruck-Injektion als unkonventionelles Applikationsverfahren ist nicht die Methode per se, sondern ihre Anwendung im Zusammenhang mit den jeweiligen medizinischen Maßnahmen zu betrachten.

Das Druck-Injektionsverfahren zu Test- und Reihenuntersuchungen, bei Massen- und Einzelimpfungen ist eine allseits bekannte Routinemethode. Über ihren Gebrauch zur Lokalanästhesie und Medikamentenapplikation läßt sich zur Klassifizierung keine allgemeine Aussage machen. In Fällen, bei denen über ihre Anwendung infolge der Vielzahl statistisch signifikante Ergebnisse vorliegen, kann ebenfalls von einem konventionellen Verfahren gesprochen werden.

Ihre Anwendung im Zusammenhang mit seltenen chirurgischen Eingriffen, zur Applikation besonderer Wirkstoffe, ihre Modifikation für einen spezifischen Gebrauch, ihr Einsatz in nicht signifikanter Häufigkeit und bei Verfahren experimentellen Charakters berechtigen unter Berücksichtigung des Einzelfalles dazu, sie als unkonventionell zu bezeichnen. Es kann demnach bei der Beschreibung der Applikation durch Hochdruck-Injektoren nur die Möglichkeit aufgezeigt werden, diese Methode fallweise als unkonventionell zu definieren.

3.6. Fernapplikation mit Injektionswaffen

3.6.1. Definition und Zweckbestimmung

Injektionswaffen sind Schießgeräte, die durch ein mit Körperkraft, Gasdruck oder Pulverexplosion angetriebene "fliegende Spritze" eine Fernapplikation bei Tieren ermöglichen, die der direkten Behandlung nur sehr schwer oder gar nicht zugänglich sind. Dabei handelt es sich vornehmlich um Wild-, Zoo- und Gattertiere aber auch um Haustiere in Farmhaltung oder von besonderer Gefährlichkeit und Widersetzlichkeit.

Seit Jahrhunderten wird von Naturvölkern in Malaysia (44), den Indianern Mittel- und Südamerikas, der Giftpfeil, mit Bogen oder Blasrohr verschossen, als Jagdwaffe gebraucht. Der Hauptvorteil gegenüber einem Gewehr liegt darin, daß die Tiere lautlos aus einer Herde geschossen werden können, ohne sie insgesamt zu vertreiben (131).
Eine Modifikation dieser Technik zur Medikamentenapplikation wurde zuerst von HALL und Mitarbeitern (45) 1953 angewandt, der Wildtiere fing, indem er sie mit Pfeilen aus einem Luftgewehr beschoß, deren Spitze mit einem pastenartigen Muskelrelaxans bestrichen war. Dieses Gerät wurde weiter entwickelt und für den Veterinärgebrauch 1957 von HAYES (zit. n. JONES [70]) adaptiert.

Die mit der ursprünglichen Methode erzielten Resultate konnten deshalb nicht befriedigen, weil eine Dosierung des an eine Pfeilspitze verbrachten Medikaments nicht möglich ist. Mit der daraufhin entwickelten Injektionsspritze wurde dieses Problem gelöst (70, 110). Die Spritze, die nun den ursprünglichen Pfeil als "flying syringe" abgelöst hat, ist je nach Volumen verschieden lang und enthält einen Aufschlagzünder, der das Medika-

ment oder den Impfstoff beim Auftreffen auf den Tierkörper sehr schnell injiziert. Mit Hilfe der Geräte zur Fernapplikation können Impfstoffe, Therapeutika und vor allem Medikamente zur Immobilisierung appliziert werden, die alle intramuskulär anwendbar sein müssen, denn eine andere Applikationsmethode ist nicht möglich (109). Eine Ausnahme bildet die Farbmarkierung per distance mit Hilfe dieser Geräte, die natürlich epikutan, mit einer Spezialspritze, erfolgt. Die Immobilisation von Wild- und Zootieren stellt das weitaus größte Anwendungsgebiet von Injektionswaffen dar.

Die Reflexerregbarkeit bei Wildtieren ist im allgemeinen erheblich stärker als bei domestizierten, sodaß bei allen Manipulationen mit und an ihnen die Schockgefahr groß ist (34, 51, 67, 73, 156). Umsetzen, Einfangen, Fixierung, Untersuchung, hygienische, prophylaktische und therapeutische Maßnahmen, nicht zuletzt auch die Gefährlichkeit und Ungebärdigkeit der Tiere, erfordern zum Schutz von Mensch und Tier häufig den Einsatz von immobilisierenden Medikamenten, die per Injektionswaffe appliziert werden müssen.

Der Gebrauch einiger dieser Applikationsgeräte unterliegt national unterschiedlich geregelten gesetzmäßigen Bestimmungen, ihr Erwerb und Besitz fällt in Deutschland seit dem 04.03.1976 unter das Waffengesetz.

3.6.2. Technik und Methodik

3.6.2.1. Allgemeine Gesichtspunkte

Der Gebrauch von Distanzinjektionssystemen ist mit verschiedenen Anforderungen verbunden, die alle beteiligten Systeme betreffen: das Gerät, den zu applizierenden Wirkstoff, den Patienten und nicht zuletzt denjenigen, der die Injektionswaffe handhabt. Von seiner Übung und Geschicklichkeit ist das Gelingen der Maßnahme weitgehend abhängig.
Die Wahl des Beschußsystems richtet sich nach der Schußentfernung und nach der Größe und Empfindlichkeit des zu beschießenden Tieres. Allgemein gilt, daß wegen der Verletzungs- und Perforationsgefahr immer das System mit der geringstmöglichen aber noch ausreichenden Auftreffenergie gewählt werden sollte (37). Als technische Anforderungen an das Gerät gelten somit die höchstmögliche Treffsicherheit bei größtmöglicher Reichweite und geringstmöglicher Auftreffenergie am Körper, verbunden mit einfacher Handhabung.
Die von dem Wirkstoff geforderten Eigenschaften sind eine optimale Verfügbarkeit bei intramuskulärer Applikation, große therapeutische Breite, geringes Volumen, d.h. in starker Konzentration verträglich, schneller Wirkungseintritt bei ausreichender Wirkungsdauer und seine Brauchbarkeit bei möglichst verschiedenen Generi. Außerdem ist die Möglichkeit, ihre Wirkung durch Antidote zu steuern, sehr wünschenswert (51, 73).
Die behandelte Tierspezies muß dem verwendeten Wirkstoff gegenüber eine gute Verträglichkeit besitzen und Anatomie und Histologie der Applikationsstelle müssen für diese Applikationsmethode geeignet sein.
Die ideale Injektionsstelle ist ein Bezirk mit starker Bemuskelung mit wenigen großen Blutgefäßen und Nervensträngen. Falls eine hohe Schußgenauigkeit sichergestellt ist, ist beim Säuger über 150 kg die dorsale

und posteriore Zervikalregion die geeignetste (70), RATTI und ZEEB (109) schränken die Tauglichkeit dieser Applikationsstelle auf Spezies mit starker Halsbemuskelung ein, z.B. männliche Rinder, Rothirsche und Alpensteinböcke. Bei kleineren Tieren und in Fällen, bei denen die Schußgenauigkeit nicht garantiert werden kann, ist die Gluteal- und laterale Femuralregion der Hinterextremitäten zu bevorzugen. Eine starke Bemuskelung verhindert sowohl eine Verletzung tiefer liegender Organe als auch der Knochen, zudem bietet sie die Sicherheit, daß die Injektion auch tatsächlich tief intramuskulär erfolgt, denn nur diese führt zur genügend raschen Resorption und damit zum baldigen Wirkungseintritt. RATTI und ZEEB (109) sehen in der Wahl der mittleren Oberschenkelmuskulatur als Applikationsstelle den zusätzlichen Vorteil, daß die Tiere nicht im rechten Winkel zur Körperachse angeschossen werden müssen, sondern von hinten angegangen werden können. Diese Methode allerdings hat den Nachteil, daß bei Schrägschüssen, besonders bei feisten Tieren, das Medikament nur subkutan bzw. in die Fettdepots injiziert wird, was zu langsamer oder ungenügender Resorption führen kann. HATLAPA und WIESNER (51, 158) empfehlen aus diesem Grund für die Fernapplikation in der freien Wildbahn den Zusatz von Hyaluronidase zur Injektionslösung. Außer der Bemuskelung spielen die Behaarung, Dicke und Elastizität der Haut und die Beschaffenheit des Unterhautgewebes ebenfalls eine Rolle (109). Falls Hals- und Oberschenkelregion nicht erreichbar sind, empfiehlt JONES (70) als dritte Beschußmöglichkeit die Trizepsmuskulatur der Vorderhand. Mit Ausnahme des Notfalls, oder wenn ein Tier unmittelbar nach dem Fang getötet werden soll, sollte keine andere Beschußstelle gewählt werden, da die Gefahr der Verletzung innerer Organe, von Nerven, Blutgefäßen oder Sinnesorganen zu groß ist. Der Hüft- und Gelenksbereich ist wegen der Gefahr der Knochenzertrümmerung ebenfalls zu meiden, außerdem wird das Präparat oft nicht wirk-

sam, wenn die Kanüle in das Knochengewebe eindringt (109).
Die Abbildung 25 veranschaulicht die möglichen Beschußzonen für eine Fernapplikation mit Injektionswaffen.
Bei dem Beschuß von Wildtieren müssen zudem einige grundsätzliche Regeln beachtet werden, die die intra- und postnarkotische Versorgung betreffen und den tierspezifischen Anforderungen Rechnung tragen:

- übernervöse, gehetzte und aufgeregte Tiere möglichst nicht beschießen, da die Schockgefahr zu groß ist,
- bis zum Eintritt der gewünschten Wirkung Beunruhigung der Tiere vermeiden,
- Gruppentiere vor dem Beschuß nicht von der Gruppe gewaltsam entfernen,
- bei unzureichender Wirkung nachträgliche Überdosierung vermeiden,
- Futter- und Speichelaspiration verhindern durch Anwendung bei möglichst geringer Pansen- bzw. Magenfüllung,
- das liegende Tier von hinten angehen, mit dem Lasso sichern, Seitlagerung rechts, Kopf zum Festhalten ins Genick, Flankengriff,
- freie Atemwege, Mundhöhle ausräumen, Kopftieflagerung bei Pansenblähung (wälzen, Schlundsonde),
- bei starker Wirkung und Seitenlage Atmung nicht durch das häufig auf Brustkorb und Pansen sitzende Haltepersonal beeinträchtigen,
- bei langdauernder Immobilisation Unterkühlung und Sonnenbestrahlung vermeiden,
- bei Schockgefahr ausreichend mit Sauerstoff versorgen,
- sedierte oder immobilisierte Tiere bis zur Wiederherstellung des normalen Verhaltens unter Kontrolle behalten (130, 158).

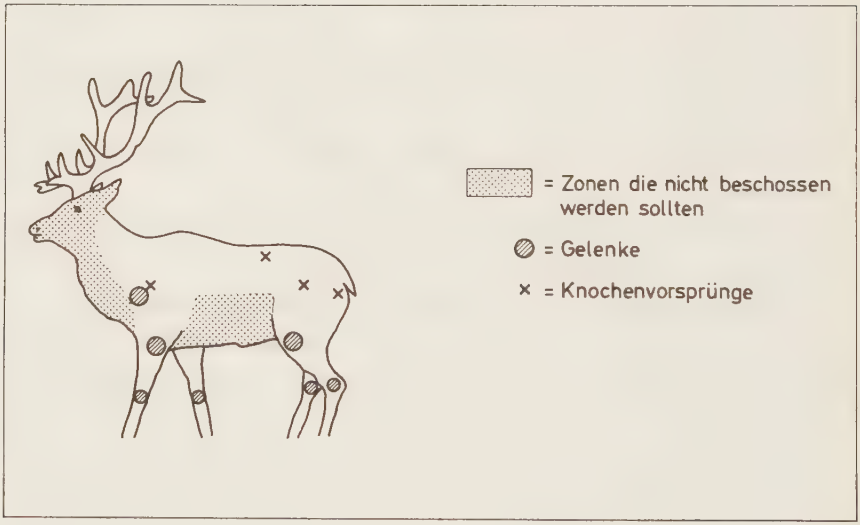

Abb. 25: Beschußzonen für Injektionswaffen (aus HATLAPA, H. III PRINZ REUSS [51])

3.6.2.2. Waffensysteme

Zum Verschießen der fliegenden Spritze gibt es im Prinzip drei technische Möglichkeiten:

1.) Bogen oder Armbrust,
2.) Schießgeräte, die mit Gasdruck ohne Explosion arbeiten,
3.) Schießgeräte, die mit Gasdruck unter Explosion arbeiten.

Nach RATTI und ZEEB (109) kann die Anwendung von Bogen und Armbrust für die tierärztliche Tätigkeit außer acht gelassen werden, weil die Handhabung zu umständlich ist und es sehr intensiven Übens bedarf, bis der Schütze eine zufriedenstellende Treffsicherheit entwickelt hat.

Ein technisch einfaches aber vielseitig brauchbares Gerät ist das traditionelle Blasrohr, dessen Verwendung besonders für kleine, schockempfindliche Patienten wie Kleinaffen, Kleinsäuger und Vögel auf kurze und mittlere Distanzen indiziert ist (37, 122). Seine Einsatzmöglichkeiten werden allerdings durch den je nach Übung, Lungenvolumen und Atemtechnik des Schützen begrenzten Aktionsradius eingeschränkt (159).
Bei Neuentwicklungen reicht er bis zu 20 Metern, die Optimalentfernung liegt nach WIESNER (157) bei 8-10 Metern. Für geringere Entfernungen werden Kurzrohre hergestellt. Die Durchschlagskraft sollte nicht unterschätzt werden, sie reicht mühelos für Elefanten-, Nilpferd- und Büffelhaut und muß für empfindliche Tiere durch die Atemtechnik entsprechend reguliert werden. Die Injektion mit dem Blasrohr ist laut- und schmerzlos, zwei Vorteile mit großem Gewicht bei der Beschießung von Wild- und Zootieren.
Eine Weiterentwicklung des Blasrohres, d.h. eine Vergrößerung des

Schußbereichs unter Beibehaltung seiner Vorteile ist das Blasrohrgewehr, das sich durch einen zusätzlichen Pistolenteil auszeichnet, der mit einer Luftpumpe verbunden ist. Damit ist ein sehr viel höherer Antriebsdruck und somit auch eine größere Reichweite als mit der Atemluft gegeben.

Am häufigsten werden die Injektionsprojektile aus Pistolen oder Gewehren verschossen. Ein wesentlicher ballistischer Unterschied gegenüber dem Schießen mit anderen Schußwaffen besteht darin, daß die Flugbahn der Spritze, die das Projektil darstellt, im Gegensatz zu der einer Gewehrkugel sehr stark gekrümmt ist. Dies ist einerseits durch das relativ große Gewicht der Spritze, und andererseits durch die Forderung, daß die Aufprallenergie so klein gehalten wird, daß nur die Kanüle in den Tierkörper eindringt, bedingt (2, 34, 37). Beim Schießen im Freien sind außerdem die Windrichtung und Windstärke mit zu berücksichtigen.

Bei beiden Waffensystemen, mit und ohne Explosionsdruck, gibt es Pistolen und Gewehre. Die Auswahl richtet sich im Wesentlichen nach der zu überbrückenden Distanz und der Größe und dem Gewicht des Projektils. Die Treffsicherheit der Injektionsgeräte hängt von drei Komponenten ab: Distanz, Spritzengewicht und Stärke der Treibladung. Die Arzneimitteldosis ist bedingt durch die zu beschießende Tierart und das Gewicht des Individuums; danach werden die Treibladungen und Zieleinrichtungen abgestimmt (110).
Der Vorteil der Waffen, die mit Gasdruck ohne Explosion arbeiten, liegt in ihrer geringeren Lautentwicklung, doch ist ihr Gasdruck sehr von der Außentemperatur und dem Zustand der Dichtungen abhängig, die ein Nachlassen des Gasdrucks bei wiederholtem Schießen verursachen (37, 110).

Bei Waffen mit Explosionsdruck geht die Vergrößerung der Reichweite mit der Vergrößerung der Treibladung einher. Um Schußverletzungen der Tiere durch eine zu große Auftreffgeschwindigkeit des Projektils zu vermeiden, ist eine genaue Schätzung, besser Abmessung, der Entfernung unbedingt notwendig.
Ein Gerät, das allen Anforderungen gerecht wird und in allen Fällen einsetzbar ist, ist nicht konstruierbar, lediglich die Vielseitigkeit einer Waffe läßt sich durch entsprechende Konstruktionsverbesserungen erweitern. Eine vergleichende Übersicht über die bekanntesten Injektionswaffen liefert die Tabelle 10.

Zur Verwendung mit den verschiedenen Beschußgeräten stehen unterschiedliche Injektionsprojektile zur Verfügung, die aus folgenden Teilstücken bestehen:

1.) Stabilisator,
2.) Kapsel mit Treibsatz für den Gummipfropfen,
3.) Gummipfropfen mit der Funktion des Spritzenstempels,
4.) Zylinder für das Medikament (für verschiedene Volumina),
5.) Injektionskanüle.

Die Kanüle muß stabil genug sein, um dem Aufprall auf den Tierkörper zu widerstehen und lang genug, um das Medikament ausreichend tief zu injizieren. Bei Gasdruckwaffen wird das Medikament langsamer injiziert und verursacht weniger Gewebsverletzungen als bei der schnelleren und tieferen Injektion durch Geräte mit Explosionsdruck (70). Kanülen können mit einem Kragen oder Widerhaken versehen sein, um zu verhindern, daß sie bei flüchtendem Wild herausfallen oder sonstwie entfernt werden können. Aus ballistischen Gründen muß das Spritzenende einen Stabilisator

Weapon	Power source	Manufacturer	Construction	Maximum (metres) accurate range	
Short range Crossbow	Laminated spring	Jack the Yeoman Lillywhites	Wood and glassfibre Robust	15	●
Long range Crossbow	Laminated spring	Jack the Yeoman Lillywhites	Wood and glassfibre Robust	30	●
Cap Chur Pistol	Commpressed CO_2	Palmer	All metal v. robust	10	✡
Cap Chur Rifle	Compressed CO_2	Palmer	Metal and wood Robust	20	✡
Cap Chur Rifle(extra long range)	Explosive cartridge	Palmer	Metal and wood Robust	30	✡
Dist Inject Pistol (Model 30)	Explosive cartridge	Ott	Metal and wood Robust	20	✡
Dist Inject Rifle (Model 60)	Explosive cartridge	Ott	Metal and wood Robust	40	✡
Dist Inject Air Rifle (Model 18)	Compressed air	Ott			
Paxarm Pistol Mark 10	Explosive cartridge	Paxarms	All metal Fairly robust	20	✶
Paxarm Rifle Marks 20 and 21	Explosive cartridge	Paxarms	Somewhat fragile	30	✶
Telinject Blowpipe 1.2 and 2.0 metres	Air pressure	Kullman	Plastic fragile	5	●
Minject Blowpipe	Air pressure	Ott	Plastic fragile	5	●

● Manufacturers standard sized syringe ✡ Palmer/Ott 4 cc syringe

Tab. 10: Charakteristika einzelner Injektionswaffen (modifiziert aus JONES [70])

Handling	Makers instruction	Reliability	Safety	Comments
Cubersome	Adequate	Good		Useful for larger mammals at short range.
Cubersome	Adequate	Good	Steel springs not recom'd	Power excessive for most purposes
Good	Drug section out of date	Gas leaks occasionaly	Fair	One velocity only, performance
Good	Drug section out of date	Gas leaks occasionally	Fair	dependant on gas temperature
Moderately good	Drug section out of date	Good	Good	Useful on larger mammals
Fair	Adequate	Good	Good	Versatile
Good	Adequate	Good	Good	A useful weapon for field use on larger mammals NOT TESTED BY AUTHOR
Fair	Badly written Drug section out of date	Good	Good	Versatile
Good	Badly written	Magazine	Good	Well engineered
V. light	Drug section out of date	tends to jam occasionally		
Clumsy	Adequate	Good	Poor	Useful for smaller mammals at close range
Clumsy	Adequate	Good	Fair	

✱2.5 cc Plastic syringe

aufweisen, der je nach verwendeter Waffe aus einem Wollpuschel, Plastik- oder Federschwanz besteht. Zusätzlich können die Projektilspritzen noch mit Spritzenbremsen ausgestatten werden, um ein zu tiefes Eindringen in den Tierkörper zu vermeiden, was bei schnell wechselnden Entfernungen leicht möglich ist (26).
Die Abbildung 26 zeigt Projektilspritzen und ihre Modifikationen.

3.6.2.3. Medikamente

Die Fernapplikation ist grundsätzlich möglich für alle Medikamente, die intramuskulär verabreichbar sind. Praktisch wird die Auswahl eingeschränkt durch die therapeutische Breite des betreffenden Medikaments, die oft nicht ausreicht, falls das Gewicht des zu behandelnden Tieres, wie häufig der Fall, unbekannt ist. Schätzungen des Gewichts sind in solchen Fällen unzureichend, da nach KLÖPPEL (73) Fehlschätzungen von 50-100%, durch anschließendes Wiegen ermittelt, keine Seltenheit sind.
Impfstoffe, Antibiotika, Chemotherapeutika, Anthelmintika, Hormone und Vitamine sind Wirkstoffe, die per Distanzinjektion verabreicht werden. Den weitaus breitesten Raum nimmt jedoch die Applikation von Pharmazeutika zur Immobilisierung von Zoo- und Gatterwild ein.
Die zur Anwendung kommenden Präparate entfalten drei Wirkungsmechanismen, die durch Medikamentenkombination häufig miteinander gekoppelt werden:

1.) Herabsetzung des Grundumsatzes, zentralnervöse Beruhigung und Schlafbereitschaft (Sedierung, Tranquility).
2.) Herabsetzung oder Aufhebung der Schmerzempfindung (Analgesie, Anaesthesie).
3.) Einschränkung oder Aufhebung der willkürlichen Muskelbewegungen (Myoplegie, Myorelaxation, myoneurale Blockade) (73).

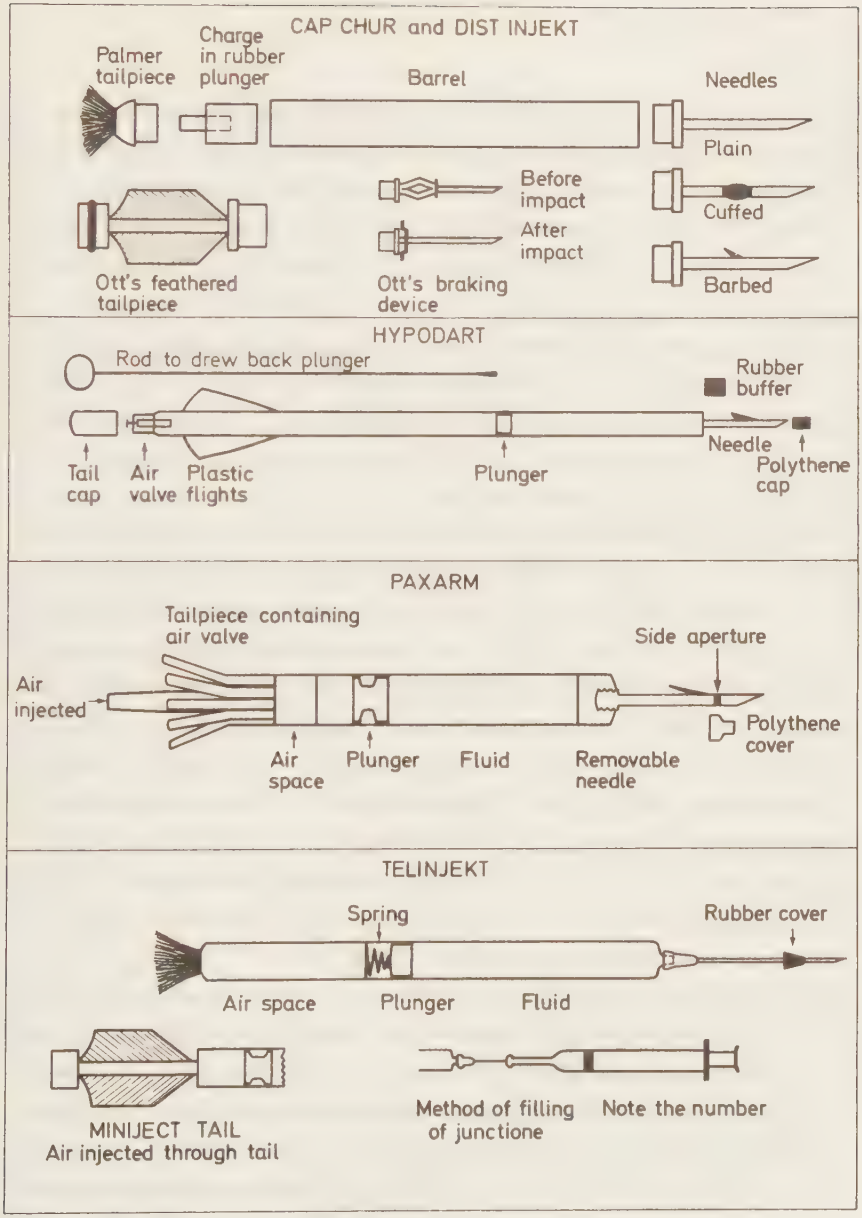

Abb. 26: Projektilspritzen (aus Jones [70])

Bei Zoo- und Wildtieren ist die Wirkung von Neuroleptika in der Regel wesentlich schwächer als bei vergleichbaren Haustieren, mit den arttypischen Abwehrreflexen ist auch nach ausreichender Wirkstoffdosis zu rechnen (73). Bei intensiven Umweltreizen während des Anflutungsstadiums (Hetzen der Tiere) tritt die beabsichtigte Wirkung nur ungenügend ein, eine Kombination mit Analgetika gleicht diesen Nachteil aus (51).
Eine Überdosierung von Neuroplegika, wie sie beim Nachdosieren nach Fernapplikationen mit unzureichender Wirkung vorkommen kann, führt besonders bei Antilopen, Hirschen und Equiden nicht selten zu inversen Reaktionen, die als Hypersensibilität, Exitationen sowie Atmungs- Puls- und Temperaturanstieg sinnfällig werden (66, 73).
Bei Oripavin (M99®) einem Präparat, das allein oder in Kombination zur Neuroleptanalgesie in Afrika häufig eingesetzt wird, hat sich bei seinem Gebrauch in europäischen Zoos herausgestellt, daß die Erfahrungen an afrikanischen Wildtieren nicht ohne weiteres auf Zootiere zu übertragen sind. Hier ist seine Wirkung oft nicht ausreichend und es ergeben sich tierartlich ganz unterschiedliche Reaktionen (73).
Für eine absolut zuverlässige Wirkung in der freien Wildbahn sind Kombinationen aus Neuroplegika, Analgetika und Myorelaxantien mit ihrer stärkeren und sicheren Wirkung notwendig, während bei Tieren in Käfigen und kleineren Gehegen mit der Möglichkeit des Nachschusses oder des Einfangens stark sedierter Tiere auch die alleinige Anwendung eines Mittels ausreichend sein kann (51).
Zum Niederlegen, Einfangen, Untersuchen und Behandeln von Haus-, Zoo- und Wildtieren finden sowohl die peripher als auch die zentral angreifenden Myorelaxantien Verwendung. Die Empfindlichkeit einzelner Tierarten gegenüber den peripher wirkenden Succinyl-Cholin-Chlorid-Präparaten variiert sehr erheblich und ist außerdem noch individuellen Schwankungen unterworfen. Bei Wildwiederkäuern sind zudem jahreszeit-

liche Wirkungsverschiedenheiten bekannt, die auf einer unterschiedlichen Cholinesterase-Aktivität beruhen. Auch der Applikationsort verlangt eine Dosisvariation z.B. eine Reduktion bei Injektionen in die Schulter gegenüber einer in die Hinterhand. Wiederkäuer und Caniden sind sehr empfindlich gegen S-C-C, während Equiden, Uriden und Feliden etwa die 6-10 fache Dosis vertragen.

Den Vorteilen des S-C-C, geringes Injektionsvolumen verbunden mit schnellem Wirkungseintritt und relativ kurzer Wirkungsdauer, stehen bedeutsame Nachteile gegenüber: Herz- und Kreislaufschädigungen, Atemlähmung und Erstickungstod, es ist kein Antidot bekannt.

Als Hauptnachteil muß jedoch die Tatsache gesehen werden, daß die Patienten mit ungetrübtem Sensorium aber bewegungsunfähig alle mit und an ihnen vorgenommen Manipulationen erleben, ohne artgemäß mit Flucht oder Abwehr reagieren zu können. Diese außerordentlich belastende Streßsituation führt deshalb nicht selten zum Kollaps und Herzversagen, sodaß der Tod des Tieres unter S-C-C oft nicht dem Präparat mit seiner geringen therapeutischen Breite, sondern der extremen Streßsituation anzulasten ist. Diese Eigenschaften machen die Anwendung von S-C-C-Präparaten zur Immobilisierung umstritten. Die Beurteilung reicht von der völligen Ablehnung (70), vor allem auch aus tierschützerischen Gründen (34), über die Anwendung unter starken Bedenken (51) zur vorsichtigen Tolerierung, dann allerdings nur in Kombination mit Neuroplegika (2, 73, 156).

Die pharmakologische Anforderung an ein für die Immobilisierung von Tieren brauchbares Präparat, bei möglichst vielen Generi und Spezies anwendbar zu sein, läßt sich nur in wenigen Fällen erfüllen. Die Auswahl geeigneter Mittel ist oft schwierig, zumal allgemeine pharmakologische Informationen zu einem bestimmten Präparat nur sehr bedingt von Haustieren auf Wild- und Zootiere zu übertragen sind. JONES (70) verweist darauf,

daß selbst die pharmakologischen Hinweise der Hersteller von Injektionswaffen nur mit Skepsis zu betrachten und häufig obsolet sind. Verläßliche Präparate- und vor allem Dosierungsangaben zu machen, ist nur mit ausreichender Praxis und Erfahrung auf dem Gebiet der Wildtierimmobilisation möglich. Selbst dann sind RATTI und Mitarbeiter (10, 9, 110) der Ansicht, daß sehr genaue Dosierungsangaben praxisfremd und im Individualfall nicht genügend zuverlässig sind. Alle angegebenen Dosierungen können nur für gesunde, nicht erregte Tiere gelten unter der Voraussetzung, daß sie nach der Injektion bis zum vollständigen Wirkungseintritt nicht gestört werden; die erforderlichen Dosen steigen mit dem Erregungszustand der Tiere an.

Bei dem Gebrauch von Injektionswaffen sind bei den Überlegungen zur Indikation eines bestimmten Präparates nicht nur dessen Pharmakologie, die Tiergattung und Art, sondern zusätzlich die einzusetzende Waffe zu berücksichtigen.

Tabelle 11 ist ein Beispiel für die in die Praxis übertragene Zusammenfassung dieser Gesichtspunkt.

Tierart	sub-adult	adult	Tierart	sub-adult	adult
Barasinghahirsch Cervus duvauceli	1,o	– 2,o	Maral Cervus elaphus maral	1,o	– 2,o
Baumkänguruh Dendrolagus inustus	o,2	– o,4+ o,5✱	Maultierhirsch Odocoileus hemionus	o,5	– 1,5
Bennettkänguruh Wallabia rufogrisea	o,1	– o,3+ o,5✱	Milu Elaphurus davidianus	1,o	– 2,o
Bison Bison bison	5,o	– 1o,o+ mehr●	Mufflon Ovis musimon	o,5	– 1,5
Damhirsch Dama dama	1,o	– 2,o	Puma Felis concolor	o,5	– 1,o+ 1,o✱
Dybowskihirsch Cervus dybowskii	1,5	– 2,5	Reh Capreolus capreolus	o,25	– o,4
Elch Alces alces	1,o	– 2,o	Rentier Rangifer tarandus	o,5	– 1,o
Gams Rupicapra rupicapra	o,o4	– o,o8+ o,2 ✱	Rothirsch Cervus elaphus	o,5	– 1,5
Gepard Acynonyx jubatus	o,5	– 1,5+ 1,o ✱	Sambar Cervus unicolor	●	
Hirschziegenantilope Antilope cervicapra	o,1	– o,3	Steinbock Capra ibex	1,o	– 2,o
Hyäne Hyena brunea	o,5	– 1,o+ 1,o ✱	Tahr Hemitragus jemlahicus	o,2	– o,8
Jaguar Panthera onca	o,5	– 1,5+ 1,o ✱	Tiger Panthera tigris	1,5	– 3,o+ 1,o✱
Japansika Cervus nippon	o,5	– 1,o	Tur Capra caucasica	o,5	– o,9
Känguruh Macropus rufus	o,5	– 1,o+ 1–2 ✱	Vikunja Lama vicunja	o,2	– o,5
Leopard Panthera pardus	o,3	– 1,o+ 1,o ✱	Virginiahirsch Odocoileus virginianus	o,5	– 1,o
Löwe Panthera leo	1,5	– 3,o+ 1,o ✱	Wapiti Cervus elaphus nelsoni	o,3	– o,8
Luchs Lynx lynx	o,5	– o,8	Wildkatze Felis silvestris	o,o1	– o,o4+ o,5 ✱
Mähnenschaf Ammotragus lervia	o,3	– 1,o+ 1,o ✱	Wisent Bison bonasus	5,o	– 1o,o+ mehr●
Markhor Capra falconeri	o,5	– 1,o	Wolf Lupus lupus	1,o	– 1,5

Mengenangabe in ml, ✱ Vetalar, ● unzureichend

Tab. 11: Dosierungsschema für "Hellabrunner Mischung" für Blasrohr und Blasrohrgewehr (125 mg Xylazin [Rompun®] 100 mg Ketamin [Vetalar®]) (modifiziert aus WIESNER [159])

3.6.3. Gefahren und Komplikationsmöglichkeiten

Auf die Bedeutung der richtigen Applikationsstelle und der intra- und postnarkotischen Versorgung wurde bereits hingewiesen. Trotz der Beachtung dieser Verfahrensregeln bei einer Fernapplikation sind Verletzungen und Verluste oft nicht auszuschließen, sie machen die Immobilisation mit Injektionswaffen zu einem relativ risikoreichen Verfahren, das nur von Geübten praktiziert werden sollte. Zu diesem Zweck gibt es zu einigen Waffensystemen eigens dazu bestimmtes Übungsgerät.

Verletzungen können sowohl durch Fehlschüsse, bei denen Gefäße, Nerven, Knochen, Gelenke und innere Organe getroffen werden, als auch durch die Auftreffwucht des Geschosses entstehen, besonders bei Waffen mit Explosionsantrieb; so berichtet FESSL (34) von einem Damhirsch, der nach Paneneröffnung durch den Beschuß mit einer Injektionspistole getötet werden mußte. Die genaueste ballistische Berechnung nützt in dem Moment wenig, in dem sich die Distanz zwischen Schütze und Tier ändert, ein Faktum, mit dem bei Wild- und Gehegetieren immer zu rechnen ist. Bei verringerter Distanz wird nicht nur das Projektil zu tief in den Körper getrieben (26, 70), sondern die Injektion erfolgt derartig schnell, $< 0,001$ sek (44), daß es dadurch zu ernsthaften Gewebsläsionen kommt. Die unmittelbare Folge einer solchen Applikation ist die panikartige Flucht des Tieres u. U. gegen Hindernisse und Umzäunungen mit häufig daraus resultierenden Verletzungen, die schlimmstenfalls die Tötung des Tieres erfordern. Nach JAROFKE (66) kommt es beim Einsatz von Injektionswaffen nicht selten zu Lahmheiten, die jedoch in den meisten Fällen nach wenigen Tagen wieder verschwinden sollen. Besonders bei Kleintieren besteht die Gefahr der Traumatisierung durch einen zu wuchtigen Aufschlag

des Projektils (122, 157).

Welche Beachtung der adäquaten intranarkotischen Versorgung des immobilisierten Tieres beizumessen ist, wird deutlich am Beispiel zweier Flußpferde, die zum Zweck der Markierung bewegungsunfähig gemacht wurden. Das erste Tier starb dreieinhalb Stunden nach der Immobilisierung, wofür eine Austrocknung der Haut und Hitzschlag nach dem Liegen in der prallen Sonne angenommen wird; das zweite Tier wurde ständig naß gehalten und ging viereinhalb Stunden nach der Immobilisierung wieder ins Wasser (86).

Auch die Erholungsphase ist ein Zeitraum erhöhter Gefährdung, bedingt durch das noch getrübte Sensorium und ataktische Bewegungen bei schnell intaktem Fluchtreflex. KLÖPPEL (73) beobachtete nach der Applikation eines Präparates mit langer Erholungsphase (Quiloflex®) stundenlange vergebliche Aufstehversuche, wobei häufig auf den Dorsalflächen der Gelenke aufgestützt wird. Dadurch kommt es zu Scheuerwunden und Dekubituserscheinungen z.T. mit Eröffnung der Gelenke.

Trotz aller Komplikationsmöglichkeiten bei der medikamentösen Immobilisierung von Tieren mit Injektionswaffen sollte nicht außer acht gelassen werden, daß eine nicht medikamentöse Immobilisierung für Zoo- und Wildtiere durch Zwangsmethoden für das Tier und die beteiligten Menschen erheblich risikoreicher, oft nicht durchführbar und damit eine ärztliche Versorgung des Patienten unmöglich ist.

3.6.4. Beispiele praktischer Anwendung

Die Literatur zur Immobilisierung von Wildtieren mit Injektionswaffen ist in Ländern mit großen Wildschutzgebieten und Naturparks, z.B. Afrika, verständlicherweise am umfangreichsten. Nicht nur wegen der absoluten Anzahl der für eine derartige Behandlung in Frage kommenden Tiere, sondern auch auf Grund des Artenreichtums und der Vielfalt der dadurch möglichen Maßnahmen. Tierspezifische Erfahrungen können in diesen Ländern auch mit speziellen Medikamenten gewonnen werden, die im Inland nur schwer oder gar nicht erhältlich sind.

Hier sollen nur einige Beispiele für die Indikation zum Einsatz von Injektionswaffen und dessen Ergebnisse angeführt werden.

Wenn eine Population seltener und deshalb nicht bejagbarer Wildtiere für ihren Lebensraum zu stark wird, müssen Tiere gefangen und umgesetzt werden. Diese Maßnahmen wurden an Steinwild im Kanton Graubünden seit 1969 durchgeführt. Es wurde gleichzeitig in Kastenfallen und durch Immobilisierung mit einer Injektionspistole gefangen, wobei die letztere Methode den Vorteil hat, daß die Tiere nach Alter, Geschlecht und Eignung selektiert werden können. Das Verfahren konnte dadurch optimiert werden, daß es im Frühjahr erfolgte. Die Tiere halten sich zu dieser Zeit in tieferen, also besser zugänglichen Regionen auf, sind weniger scheu und weisen eine dünnere Feistschicht auf, was die Applikation sicherer intramuskulär macht. Bei 80 Tieren ergaben sich 3 Ausfälle: 2 Schußverletzungen und ein Absturz (109).

Eine andere Indikation zur Immobilisierung einer größeren Anzahl wildlebender Tiere können Untersuchungen im Zusammenhang mit seuchenprophylaktischen Maßnahmen sein.

Die Haupteinnahmequelle von Botswana - im südlichen Zentralafrika - ist sein Rinderbestand, der mit großen Anstrengungen MKS-frei gehalten wird,

um seine Produkte exportieren zu können. Die Voruntersuchungen an Wildtieren wiesen darauf hin, daß der Büffel als Träger von MKS-Virus in Frage kommt. Um diese Ergebnisse genügend signifikant machen zu können, mußte eine möglichst große Anzahl wildlebender Büffel untersucht werden. Das gelang unter dem Einsatz eines Hubschraubers, der die Herden aufspürte, kleine Gruppen absprengte und die Wagen mit dem Personal zur Immobilisierung und Untersuchung dirigierte. Nach der Injektion von Etorphine hydrochlorid mit Gasdruck-Gewehr, wurde den Tieren Schleimhautgeschabsel aus dem Schlundkopf und eine Blutprobe entnommen; das Untersuchungsmaterial wurde zu einem als Feldlabor eingerichteter Flugzeug gebracht und damit weiter zur Untersuchungsstelle transportiert. Gleichzeitig wurden die immobilisierten Tiere klinisch untersucht und markiert. Auf diese Weise wurden 411 Büffel aller Altersgruppen erfaßt, wovon 12 im Zusammenhang mit den Maßnahmen starben: 4 Kälber an Überdosierung, ein teilweise betäubter Bulle fiel ins Wasser und ertrank, ein anderer mußte aus Sicherheitsgründen erschossen werden, 6 Tiere starben, nachdem sie manuell gefangen und abgeworfen worden waren, da sie auf die vorhergehende Injektion nur schwach reagierten. Die virologischen Untersuchungen ergaben, daß 58% der Büffel MKS-Virusträger waren, alle 3 südafrikanischen Virustypen wurden isoliert, bei keinem der Büffel wurde die aktive, klinische Form der Seuche, mit Aphtenbildung im Maul und Klauenspalt angetroffen. Es ist nicht bekannt, ob das Virus auf Rinder, Ziegen, und Schafe übertragen werden kann, in welchem Fall die Büffel eine potentielle Gefahr für den Nutztierbestand Botswanas darstellen würden (29).

Bei Tieren in Farmhaltung kann eine medikamentelle Fernimmobilisierung ebenso notwendig sein, wie bei reinen Wildtieren. Das gilt z.B. für die primitiv gehaltenen Kampfrinder in der Camargue, bei denen bis zur Entwicklung dieser Methode eine gezielte Therapie verletzter oder kranker

Tiere unmöglich war, da die Aggressivität dieser Rinder durch züchterische Selektion so gefestigt ist, daß sie sonst keine Behandlung zulassen. Das gilt besonders für weibliche Tiere, die gegenüber den Stieren mit eineinhalbfachen Dosen immobilisiert werden müssen (109).

Ähnliche Probleme können sich bei der Behandlung von Hausrindern in extensiver Weidehaltung oder mit Rindern ergeben, die durch Losreißen und Ausbrechen einer Streßsituation (Schlachthof, Viehmarkt, Ausstellung) zu entkommen suchen (82).

Selbst bei unzugänglichen Patienten einer Kleintierpraxis kann die Sedierung durch eine Waffe notwendig sein, oder doch zumindest die Behandlung für den Patienten, seinen Besitzer und den Arzt unproblematischer gestalten. THEISSEN (140) berichtet über die Neuroleptanalgesie mittels Blasrohrinjektion bei Hunden, die bei der ersten Anwendung elegant gelang, bei der Wiederholung bereits schwieriger wurde, da der Hund das Gerät und seine Folgen erkannte.

Damit ist ein Problem angesprochen, über das kaum Literatur bekannt ist: der wiederholte Gebrauch von Injektionswaffen gegenüber Tieren, die aus geringer Entfernung, also innerhalb ihres Blickfeldes geschossen werden, deren Intelligenz ausreicht, das Gerät wiederzuerkennen und die Folgen seines Einsatzes zu assoziieren. Das ist bereits bei bestimmten Vogelarten der Fall. GÖLTENBOTH (41) berichtet über dieses Problem der zunehmenden Schwierigkeit wiederholter Fernapplikation bei Menschenaffen, deren Artspezifität auch noch technische Anforderungen an das Projektil stellt. Da sie die Spritze sofort nach dem Aufprall herausreißen, dürfen die Kanülen nicht, wie sonst zur besseren Fixierung üblich, mit Widerhaken versehen sein, damit dadurch keine Verletzungen entstehen können.

Ein Beispiel dafür, daß sich der Gebrauch von Injektionswaffen nicht auf

die Immobilisierung der beschossenen Tiere beschränkt, ist der Bericht von RIETSCHEL und SENN (113) über die Milzbrandbekämpfung im Zoologischen Garten von Kabul. Nach dem wiederholten Auftreten von Milzbrand 1974 und daraus resultierenden Verlusten, u.a. ein Schneeleopard, wurden bei allen infektionsbedrohten Tierarten Impfmaßnahmen eingeleitet. Als besonders gefährdet gelten in Zoologischen Gärten Fleischfresser (75), da dort als Infektionsquelle meist das Futterfleisch in Frage kommt. So wurden auch vornehmlich Caniden, Feliden und Ursiden mit der Hand bzw. der CO_2-Pistole geimpft. Der Einsatz der Gasdruckpistole befriedigte nicht, da er die Tiere zu stark beunruhigte und Gewebeschäden befürchtet wurden. Stattdessen wurde mit gutem Erfolg bei der Wiederholungsimpfung ein Blasrohr verwendet. Bei einer erneuten Milzbrandinfektion traten unter den geimpften Tiere trotz unmittelbarer Nachbarschaft zu erkrankten, keine Verluste mehr auf.

3.6.5. Überlegungen zur Bezeichnung als unkonventionelle Applikationsmethode

Die unmittelbare Applikation eines Wirkstoffs mit Hilfe einer Injektionswaffe geschieht durch intramuskuläre Injektion mit denselben Funktionsgrundlagen und prinzipiell den gleichen Wirkstoffzubereitungen, wie bei jeder konventionellen auch.
Die Besonderheit dieses Verfahrens ist zum einen darin zu sehen, daß die Verabreichung ohne den direkten Kontakt zwischen dem Behandelnden und dem Patienten erfolgt, die Distanz sogar bis über 100 m betragen kann. Die Entfernung birgt die Gefahr einer ungenauen Applikation, sowohl bezüglich des Applikationsortes, als auch der Dosierung bei nur schätzbarem Gewicht.

Andere, nur bedingt kalkulierbare Faktoren, wie die Mobilität des Tieres, sein artspezifisches und individuelles Reaktionsverhalten, wechselnde Umweltbedingungen (Wind, Geräusche) u.a.m. vergrößern die Möglichkeit, daß eine Fernapplikation nicht immer das beabsichtigte Ergebnis hat.

Das mit dem Injektionsschuß verbundene, gegenüber der üblichen intramuskulären Applikation ungleich höhere Risiko, kann nur durch die besondere Qualifikation des Behandelnden reduziert werden. Die Notwendigkeit spezieller zoologischer, ethologischer, anatomisch-physiologischer Kenntnisse über die allgemein veterinärmedizinischen hinaus, praktischer, intensiver Übung und Geschicklichkeit im Umgang mit dem Gerät, ist die zweite Besonderheit dieses Verfahrens.

Und schließlich macht die Indikationsabhängigkeit dieser Methode, allein vom art- oder individualspezifischen Verhalten des Patienten, gegenüber der konventionellen Indikationsstellung für eine Applikationsart, bei der Erkrankung und Medikament üblicherweise im Vordergrund stehen, die Fernapplikation durch Injektionswaffen zu einem unkonventionellen Verfahren.

4. KOMPARATIVE UND PROSPEKTIVE BESPRECHUNG

Neue biopharmazeutische, pharmakokinetische und immunologische Erkenntnisse und die Ausweitung der diagnostisch-technischen Möglichkeiten erfordern die Anpassung der medikamentösen und immunogenen Prävention und Therapie im Sinne einer ständigen Optimierung. Um diesem Erfordernis zu entsprechen, gibt es zwei Alternativen, entweder werden neue Impfstoffe und Pharmaka entwickelt, deren Wirkmechanismen den neuen Forschungsergebnissen adäquat sind, oder die bereits vorhandenen Wirkstoffe können durch neuartige Zubereitung oder Applikation dem Organismus in der jeweils notwendigen Art und Weise zur Verfügung gestellt werden.

Die Aussicht, daß die erste Alternativmethode zum Erfolg führt, ist denkbar gering. Die pharmazeutische Industrie rechnet für die Entdeckung eines tatsächlich neuen Wirkstoffs, bei dem es sich nicht nur um Molekularmodifikationen bekannter Stoffe handelt, als Ergebnis der insgesamt durchgeführten Forschungsprojekte mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:10 000. Demgegenüber sind die Entwicklungsprojekte für neue Anwendungstechnologien mit dem Ziel, die erwünschte Hauptwirkung des Pharmakons bzw. Impfstoffs zu optimieren und gleichzeitig die Nachteile konventioneller Wirkstoffapplikationen zu reduzieren, weitaus erfolgversprechender. Das Resultat derartiger technologischer Entwicklungsarbeiten sind entweder neue Arzneiformen, die durch Verfahren, wie die Mikropelletisierung und die Mikro- und Nanokapsulierung enststehen, wobei sich letzteres nicht nur für die Herstellung von parenteralen Mehrkompartiments-Präparaten mit Arzneistoffen, sondern auch für Seren und Impfstoffe eignet, oder neuartige Applikationsformen für übliche Zubereitungen. Eine dritte Möglichkeit ist eine neuentwickelte Anwendungsform, die zudem unkonventionell appliziert wird.

Für viele Arzneistoffe gilt ihre kontinuierliche Zuführung, d.h. entweder als Infusion oder aus einer bestimmten Applikationsform nach einem Freisetzungsmuster nullter Ordnung, als therapeutisch wünschenswert. Damit wird vermieden, daß wellenförmige Gewebskonzentrationen entstehen, wobei Phasen der Überdosierung Phasen der Unterdosierung ablösen und nur über einen begrenzten Zeitraum, bestenfalls Stunden, ein therapeutisch optimaler Blutkonzentrationsspiegel erreicht wird. In diesem Zusammenhang stellt ZAFFARONI (13) die nicht durch Untersuchungen bestätigte Überlegung zur Diskussion, daß für bestimmte Medikamente diese undulierenden Blutspiegel ideal sein könnten. Doch für die meisten Wirkstoffe ist dieser Überdosis-Unterdosis-Zyklus zumindest unerwünscht oder sogar gefährlich. Bei Applikationssystemen mit kontinuierlicher Wirkstoffabgabe sind im Vergleich zu konventionellen Darreichungsformen signifikant geringere Substanzmengen erforderlich, was eine Minderung der unerwünschten Nebenwirkungen und eine erhöhte Effektivität und Sicherheit der medikamentösen Therapie zur Folge hat.

Die Bedeutung der ständigen Zufuhr einer dosis curativa minima ist auch zu sehen im Zusammenhang mit der Tatsache, daß der pharmakologische Effekt eines Wirkstoffs besser mit den Plasma- und Gewebskonzentrationen korreliert, als mit der zugeführten Gesamtmenge (13).

Unter diesem Gesichtpunkt der kontinuierlichen Wirkstoffabgabe werden die beschriebenen Therapeutischen Systeme und Implantate, vergleichend zu konservativen Methoden und untereinander, betrachtet.

Die nach Dosis und Zeiteinheit konstante Medikamentenzufuhr bedeutet für Ocusert im Vergleich zur herkömmlichen Pilocarpin-Tropfenapplikation folgende Vorteile: der pupillenverengende und myopisierende Effekt ist gering und äußerst gleichbleibend, infolge der bedeutend reduzierten Wirkstoffzufuhr ergeben sich nur minimale lokale Nebenwirkungen, die fehlende Therapiebelästigung distanziert den Patienten von seiner Erkrankung,

der Therapieerfolg wird patientenunabhängig.

Gleichzeitig sollte die Problematik einer steady-state Arzneimittelzufuhr nicht übersehen werden. Für Ocusert stellt HILLMAN (6) die Fragen zur Diskussion, ob es überhaupt notwendig ist, einen konstanten Pilocarpin-Gewebespiegel herauszustellen, um ein gleichmäßiges und ausreichendes Druckniveau zu erreichen, und ob es unter dem Einfluß der ständig zugeführten Substanz, die zu einer Dauerkontraktion des Ziliarmuskels führt, nicht zu einer Strukturveränderung der Augengewebe kommt. Zur Klärung dieser Fragen bedarf es weiterer exakter Langzeitbeobachtungen am gleichen Patientenkollektiv, die bisherigen deuten keine nachteilige Entwicklung an.

Therapeutische Systeme sind am Auge für die Behandlung einer Reihe von Krankheiten verwendbar, außer der beschriebenen Glaukombehandlung für Erkrankungen immunologischen Charakters sowie bakteriellen und viralen Ursprungs, von Pilzinfektionen und im Rahmen der konservativen Schielbehandlung. Auf Grund von klinischen Prüfungen in afrikanischen und arabischen Ländern ergibt sich die Möglichkeit, Therapeutische Systeme bei der Behandlung endemischer Tropenkrankheiten, wie sie das Trachom darstellt, einzusetzen.

Der Vorteil bei der Anwendung des Ar/Med Infusors, vorerst hauptsächlich zur Therapie der akuten myelotischen Leukämie gegenüber der konventionellen Behandlung, liegt nicht im pharmakokinetischen Bereich, da er an Stelle einer Dauerinfusion mit demselben Wirkstoffabgabemuster tritt, sondern ist darin zu sehen, daß die Therapie, dem durch eine derartige Erkrankung sozial und psychisch ohnehin stark belasteten Patienten, wesentlich erleichtert wird. Er ist befreit von einer sich wiederholenden stationären Behandlung; falls diese wegen sonstiger Maßnahmen doch nötig sein sollte, ist er während des Aufenthalts im Krankenhaus nicht wegen einer Infusion ruhepflichtig, was deren mögliche nachteiligen Folgen umgeht.

Das Infusionssystem ist weiterhin konzipiert für die kontinuierliche Antikoagulantienbehandlung mit Heparin oder für die längerdauernde Therapie mit zellspezifischen Chemotherapeutika; die Einsatzmöglichkeiten bei anderen Erkrankungen, die eine Dauer- oder Intervalltherapie mit möglichst kontinuierlicher Arzneistoffzufuhr erfordern, ist denkbar.
Außerdem gibt es noch weitere Therapeutische Systeme, sowohl zur lokalen als auch zur systemischen Arzneistoffapplikation, deren Medikamentenspektrum teils in konzeptioneller, teils bereits in klinisch-experimenteller Entwicklung ist.
Therapeutische Systeme haben gegenüber konventionellen Applikationsmethoden folgende Vorteile:

- Die Behandlung liegt nicht in der Hand des Patienten, sondern wird vom System selbst kontrolliert.
- Mit minimalen Gewebespiegeln wird ein maximaler therapeutischer Effekt erzeugt, dabei werden die mit einer Behandlung verbundenen Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert.
- Der zeitliche Ablauf der Gewebespiegel folgt ganz eng dem zeitlichen Ablauf der Anwendung des Medikaments. Das bedeutet, daß die Gewebespiegel bei Unterbrechung der Behandlung, d.h. bei Entfernung des Systems rasch auf ein therapeutisch unwirksames Niveau abfallen.
- Der Patient, besonders der chronisch Kranke, wird nicht durch frequente Medikamentenapplikation ständig mit seiner Krankheit und den zumindest lästigen Begleiterscheinungen konfrontiert.

Bei der implantierbaren Arzneimittelkapsel zur kontrollierten Medikamentenfreisetzung handelt es sich ebenfalls um ein Polymer-Membran-Gerät, mit dem Unterschied gegenüber Therapeutischen Systemen, daß

sie nach abgeschlossener Wirkstoffabgabe biokompatibel zerfällt. Die erreichbaren Abgabezeiten empfehlen dieses System für den Einsatz bei einer Langzeitprophylaxe wie z.B. der Kontrazeption oder für die Therapie chronischer, ständig medikamentell behandlungsbedürftiger Krankheiten. Welche Arzneimittel speziell dafür in Frage kommen, ist gegenwärtig noch Gegenstand experimenteller und klinischer Untersuchungen.
Bei Polymer-Matrixgeraten, wie dem ABBOVESTROL-PRID folgt die Abgabekinetik laut Angaben der Hersteller zwar auch nach steady-state Bedingungen, die infolge besonderer Techniken, z.B. der unveränderlichen Schichtdicke, praktisch ausreichend, annähernd erreicht werden können, doch prinzipiell liberieren sie nach Reaktionen erster Ordnung (1). Erklärbar dadurch, daß die oberflächlichen Wirkstoffmoleküle bei Matrizenmodellen infolge des kürzeren Weges schneller und zahlreicher diffundieren, als die tiefer liegenden. Die Konsequenz ist ein hoher Initialspiegel mit anschließend abfallendem Freisetzungsprofil.
Die Vorteile von ABBOVESTROL-PRID, sofern in der systemischen Hormonverabreichung an gesunde Individuen überhaupt ein Vorteil gesehen werden kann, sind rein wirtschaftlicher Art. Innerhalb einer Rinderpopulation können Besamungs- und Abkalbezeiten synchronisiert und marktwirtschaftlichen Erfordernissen besser angepaßt werden. Zudem vermindert sich der damit verbundene arbeitstechnische Aufwand gegenüber einer unbehandelten Herde. Im Gegensatz zu konventionell steroidbehandelten Rindern, die zur Schlachtung kommen, ergeben sich bei Tieren mit ABBOVESTROL-PRID-Implantat nach dessen Entfernung keine Rückstandsprobleme, weshalb auch keine Karenzzeiten notwendig sind. Über die Langzeitanwendung, besonders bei Zuchttieren mit ausreichender Lebensdauer, liegen keine signifikanten Untersuchungsergebnisse vor, weshalb die vorliegenden mit Zurückhaltung zu betrachten sind.

Parenterale Polymer-Matrizenimplantate zur Langzeitapplikation von Wirkstoffen, werden bei mehreren Indikationen beschrieben. Die Matrix-Geräte können unveränderbar sein, oder bei dem Kontakt mit dem Organismus langsam biokompatibel erodieren und dabei den inkorporierten Wirkstoff programmiert freisetzen.

So wird ein unveränderbares Indomethacin-Silicon-Matrix-Gerät parenteral implantiert, um für längere Zeit die endogene Prostaglandinsynthese zu unterdrücken (4). Entsprechend der Membran-Arzneistoffkapsel von LITTLE wird auch eine Chronomer® genannte Polymer-Matrixformulierung als auflösbares Vehikelimplantat für Naltrexone angewandt (3). Mit Beendigung der Arzneistoffabgabe ist auch der Auflösungsvorgang der Chronomermatrix abgeschlossen.

Alle anderen Arzneistoffimplantate, wie z.B. Ralgro®, die keine Polymer-Systeme als Vehikel haben, folgen in ihrer Liberationskinetik konventionellen Mustern (die Feststellung ist nicht umkehrbar), d.h. die freigesetzte Arzneistoffmenge nimmt proportional zur Oberfläche des Implantats ab. Doch unabhängig davon sind ihre generellen Vor- und Nachteile dieselben.

Analog zu den Therapeutischen Systemen ist auch bei Implantaten, die einem Arzneimittelfreisetzungsmuster nullter Ordnung folgen als Vorteil zu werten, daß minimale Gewebespiegel maximale Wirksamkeit erzeugen, solange nicht für den auf diese Art applizierten Arzneistoff ZAFFARONIs (13) Annahme als zutreffend bewiesen wird, daß bei diesem Wirkstoff eine Liberationskinetik nicht-nullter Ordnung für seinen therapeutischen Effekt vorteilhafter ist.

Die übrigen Charakteristika von Implantaten als Applikationsform können nicht uneingeschränkt als Vorteil gesehen werden.

Die Behandlung ist, zumindest bei parenteralen Implantationen, noch strikter als bei Therapeutischen Systemen, dem Einfluß des Patienten entzogen,

was für den Patienten die bequemste Anwendung überhaupt darstellt und gleichzeitig Imponderabilien von seiner Seite ausschaltet. Diese Tatsache beeinflußt positiv oder entscheidet sogar den Therapieerfolg bei Patienten, bei denen nicht mit einer ausreichenden Kooperationsbereitschaft zu rechnen ist.

Aus diesem Grund befassen sich Untersuchungen wie die der Firmen LITTLE and ALZA Corporation mit der Implantation von Morphinderivat-Antagonisten in den beschriebenen Medikamententrägern bei Rauschmittelsüchtigen. Auch zur Disulfiramanwendung in Form von Implantaten bei Alkoholikern oder Prädalkoholismus gibt es zunehmend Veröffentlichungen mit recht unterschiedlicher Beurteilung, wobei die ablehnende Haltung mehr aus der Skepsis gegenüber der Wirksamkeit des Medikaments als aus Vorbehalten gegenüber der Applikationsmethode resultiert (7, 8, 11, 12).

Doch gerade Disulfiram zeigt exemplarisch, wie der Vorteil der Implantationsapplikation, die Arzneimittelzufuhr von der Mitwirkung des Patienten unabhängig zu machen, gleichzeitig zum Nachteil der geringen Steuerbarkeit der Behandlung werden kann. Während bei Therapeutischen Systemen durch das jederzeit mögliche Absetzen die Therapie kontrollierbar ist, ist bei parenteralen Implantationen eine Unterbrechung der Medikation sehr viel schwieriger und in Notfallsituationen überhaupt unmöglich. Handelt es sich dabei um ein Arzneimittel wie Disulfiram mit zahlreichen Kontraindikationen und vielen allein bekannten Inkompatibilitäten mit anderen Arzneistoffen, so wird die Frage nach der Unschädlichkeit des Verfahrens dringend. Zumindest sind sehr eingehende Überlegungen zur Eignung des betreffenden Medikaments für eine Implantation anzustellen. Das gilt auch für die Kontrazeption durch Steroidimplantation, ein Forschungsgebiet, das den weitaus überwiegenden Anteil an der neuen Literatur zur Implantationsproblematik einnimmt, obwohl in der Diskussion

zu diesem Verfahren eingeräumt werden muß, daß medizinische Gründe in seiner praktischen Anwendung oft nur eine beiläufige Rolle spielen können.

Die Möglichkeit, Kunststoffe als Pharmaträger und Dosierungsagens einzusetzen, führte zu der Überlegung, Polymere, die in der plastischen Chirurgie verwendet werden, gleichzeitig als Vehikel für Antibiotika zur Infektionsprophylaxe und -therapie zu gebrauchen. Die praktische Anwendung dieser Überlegung ist in der alloarthroplastischen Chirurgie mit der Anwendung des Antibiotika-Polymethylmethacrylat-Gemisches gegeben. Da die klinischen Berichte übereinstimmend eine Abnahme der postoperativen Infektionen nach der Anwendung dieser Substanz bei den stark infektionsbelasteten Operationen nachweisen, kann von einem deutlichen Vorteil bei der Verwendung des Antibiotika-Palacos gegenüber demjenigen ohne Antibiotikabeimischung gesprochen werden.

Während es sich bei den bisher besprochenen Verfahren um lokale oder parenterale handelt, was die Eingruppierung der Applikationsart angeht, wird die Anwendung des Antibiotika-Knochenzements gemeinsam mit der Applikation des Impfstoffs bei der Immunisierung über die Wunde als non-parenteral bezeichnet.

Wird dieser Begriff aus der Impfstoffapplikation auf Wirkstoffapplikationen überhaupt übertragen, so lassen sich analog Anwendungsverfahren, die Merkmale sowohl der lokalen als auch der parenteralen Applikation miteinander verbinden, als non-parenteral definieren.

Bei der Antibiotika-Palacos-Anwendung wird die Applikation des Antibiotikums in der Literatur als lokal bezeichnet, was lediglich für die angestrebte Wirkung gelten kann; der Anwendungsort ist weder die äußere noch die innere Körperoberfläche, demnach nicht lokal sondern parenteral. Insofern erscheint die Bezeichnung non-parenteral für eine derartige Arzneistoffanwendung als gerechtfertigt.

Das gleiche gilt für die Implantation eines Polymer-Zytostatikum-Gemisches in einen Tumor, wie es von SLAV'IKOV'A et al.(10) zur zytostatischen Therapie bei Lymphosarkomatose beschrieben wird, bei der Methotrexat eingemischt in 2-Hydroxyläthylmethacrylat-Gel in ein Lymphosarkom inkorporiert wird. Hierbei handelt es sich ebenfalls um die parenterale Applikation eines Arzneistoffs bei vorwiegend lokaler Wirkung.

Die Begründung für die Bezeichnung der Immunisierung über die Wunde als non-parenteral wurde bereits gegeben. Zusätzlich zu der Tatsache, daß dieser Terminus bei Impfungen auf die intakte Haut oder Schleimhaut sinnvoller ist als die Bezeichnung lokal, handelt es sich bei der Immunisierung über die Wunde um eine Applikation, die nach dem Körpergewebe, in dem sie erfolgt, als parenteral zu bezeichnen wäre. Da aber das Charakteristikum parenteraler Verfahren, was die Lokalisation angeht, die künstliche Umgehung von Haut oder Schleimhaut ist, in diesem Fall aber ein bereits zufällig vorhandener Oberflächendefekt zur Applikation genutzt wird, handelt es sich auch nicht um ein parenterales Verfahren, sondern ist als non-parenteral gleichzeitig im Hinblick auf seine immunologische Wirksamkeit, zutreffend bezeichnet(2, 9).
Was die Praktikabilität dieser Impfung angeht, so bietet sie alle Vorteile der übrigen non-parenteralen Immunisierungsmethoden, bei nur geringfügig größeren Antigenmengen gegenüber der parenteralen Schutzimpfung. Aus diesem Grund wären weitere Untersuchungen mit anderen Antigenen sinnvoll. Die Immunisierung über die Wunde ist kein Ersatz für die parenterale Grundimmunisierung, aber eine Methode zur Revakzinierung gegen Infektionserreger, die eine permanente, potentielle Gefahr darstellen, wie z.B. Cl. tetani. Die Gelegenheit einer Verletzung ergibt sich bei jedem Personenkreis, mit Hilfe spezieller Zubereitungen von Antigen und Arzneistoffen zur Wundversorgung ließe sich auf diese Art eine bequeme Wieder-

holungsimpfung praktizieren.

Die Vor- und Nachteile der Hochdruckinjektion gegenüber der herkömmlichen sind bereits dargestellt worden. Für den Einsatz der Jet-Injektoren bei Medikamentenapplikationen, die als unkonventionell bezeichnet werden, lassen sich dazu keine generellen Aussagen machen, er wäre für jeden Anwendungsfall gesondert zu beurteilen. Der Literatur ist zu entnehmen, daß der Gebrauch des Jet-Injektors bei speziellen, möglichen Indikationen fast ausschließlich der Initiative des Behandelnden unterliegt und aus diesem Grund auch in der Zukunft wohl keinen breiteren Raum als bisher einnehmen wird.

Die Methode der Fernapplikation mittels Injektionswaffen dagegen zeigt eine dynamische Entwicklung, von der anzunehmen ist, daß sie sich fortsetzen wird. Das betrifft nicht allein den apparativen Teil, sondern ebenso den medikamentösen, und die Zahl der dadurch medizinisch erfaßbaren Tierspezies nimmt ständig zu. Aus dem ursprünglichen Narkosegewehr ist durch Modifikationen und Variationen eine große Auswahl von Ferninjektionsgeräten mit entsprechendem Zubehör geworden, aus denen der Behandelnde je nach Umständen, Anlass und Tierart auswählen kann. Praktisch alle intramuskulär injizierbaren Medikamente und Impfstoffe können verschossen werden, dementsprechend breit ist das Anwendungsspektrum.

Es ist durchaus denkbar, daß, im Interesse der Erhaltung zumindest von Restpopulationen bestimmter wildlebender Tierarten, in Zukunft prophylaktische und therapeutische, tierärztliche Interventionen notwendig sind, für die diese, inzwischen als neue, eigenständig anzusehende Applikationsform die einzig mögliche sein wird.

5. AUSBLICK

Der Kreis der faktischen und potentiellen Patienten in der Human- und Veterinärmedizin, der für eine präventive oder kurative Maßnahme in Frage kommt, vergrößert sich ständig, sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht. Diese Tatsache hat mannigfache Ursachen. Der Wissenszuwachs in Medizin und angrenzenden Wissenschaften, neue medizinisch-technische Möglichkeiten, die längere Lebenserwartung bei zunehmend unphysiologisch werdenden Lebensbedingungen und -führung, verstärkte medizinische Maßnahmen in Drittländern mit den damit verbundenen psycho-sozialen Problemen, zunehmende individuelle Mobilität in Form des Massentourismus, ständig sich wandelnde gesellschaftliche Strukturen und Denkweisen, nicht zuletzt rein wirtschaftliche Gründe, dies gilt in besonderem Maß für die prophylaktische Veterinärmedizin, u.a.m., sind als solche Ursachen anzusehen.

Die Konsequenz muß eine dynamische Anpassung ärztlichen und tierärztlichen Handelns an neue Aufgaben und an gegenwärtige im Sinne einer Verbesserung für den Patienten sein.

Ein rezentes Problem der Immunologie ist die Tatsache, daß infolge vermehrter allgemeiner Hygienemaßnahmen auf human- und veterinärmedizinischem Gebiet die unspezifische Reifung des Abwehrsystems unvollkommener wird, zugleich pathogene Mikroorganismen zunehmend Resistenzen entwickeln. Eine verminderte unspezifische Abwehr führt zur erhöhten Empfindlichkeit gegenüber einem speziellen Erreger, daher ist ein ständiges, immunologisches Training durch unspezifische Reize der Umwelt lebensnotwendig. Dahingehende Untersuchungen haben erbracht, daß auch die Tumorepidemiologie in diese Überlegungen mit einzubeziehen ist. Auf dem Gebiet der Tiermedizin werden diese Probleme in der modernen

Massentierhaltung besonders deutlich.
Die unzureichende, aber notwendige, ständige Konfrontation des Organismus mit den Induktoren einer unspezifischen Abwehrlage muß demnach durch entsprechende Maßnahmen ersetzt werden. Für derartige Unternehmen bieten sich die non-parenteralen Immunisierungsmethoden an, besonders die orale. Daher stellt sich die Aufgabe, Verfahren zu entwickeln, die praktikabel und rationell möglichst große Bevölkerungsteile und Tierpopulationen durch Steigerung der unspezifischen Infektionsabwehr in die Lage versetzen, auch spezifischen Infektionen optimal begegnen zu können.
Als integrierter Bestandteil der Forderung nach der Optimierung ärztlicher Maßnahmen sind die Applikationsformen von Wirkstoffen aller Art, als Teilgebiet der praktischen Medizin anzusehen. Mit der Einführung von Kunststoffen als Pharmaträger und Dosierungsagens in die Applikationstechnik sind neue Wege beschritten worden, die weiterzuführen scheinen. Denkbar wären Applikationssysteme mit geschlossenem Regelkreis, also solche, die über einen Sensor für Biosignale (feedback) verfügen und sich selbst kontrollieren. Etwas derartiges stellte z.B. eine künstliche Beta-Zelle, ein glukose-kontrolliertes Infusionssystem mit bedarfsweiser Insulin- oder Glukagonabgabe dar, in extra- oder intrakorporaler Form.
Eine der Voraussetzungen dazu sind u.a. neue und verbesserte pharmakokinetische Erkenntnisse, anhand derer in Verbindung mit pathogenetischen und klinisch-chemischen Daten, pharmakokinetische Modelle für die Analyse von Verteilungs- und Wirkmechanismen durch Analog-Computer aufgestellt werden könnten. Derartige Programme zur Auswertung komplizierter pharmakokinetischer Modelle bestehen bereits. Es ergeben sich damit die genauesten Berechnungen der Verteilungsverhältnisse sowie der Stoffwechselparameter (5). Eine allgemeinere Nutzung dieser

Möglichkeiten ist für die Zukunft zu hoffen, nicht zuletzt aus dem Grund, um viele tierexperimentelle in vivo Untersuchungen von zweifelhafter Effektivität vollends überflüssig zu machen.

Ferner ist wünschenswert, daß neuentwickelte Applikationsmethoden, die ohne Prospektivstudien am Tier, bei denen allerdings bezüglich ihrer Effektivität sehr viel strengere Maßstäbe anzulegen wären, nicht realisierbar sind, auch dem Tier als Individium zu Gute kommen sollten.

Wenn die Verbesserung einer medizinischen Maßnahme allgemeinen Eingang in die Praxis finden soll, sind sowohl in der Human- und in viel größerem Maß in der Tiermedizin Überlegungen zu ihrer Rationalität unumgänglich und meistens entscheidend. Ob es allerdings auf dem veterinärmedizinischen Sektor dazu führen sollte, daß neue Verfahren fast ausschließlich, wenn überhaupt, für die Massentierhaltung entwickelt werden und dann darauf abzielen, das Tier ohne Ansehen seiner gesundheitlichen Unversehrtheit zu einem Hilfsmittel zu besseren Lebensbedingungen für den Menschen zu degradieren, ist die Frage.

Ansätze zur Umstrukturierung des gesellschaftlichen Denkens von der Forderung nach materiellem Zuwachs zu immateriellen Wertvorstellungen eröffnen der Veterinärmedizin die Möglichkeit, neben ihren notwendigen und noch zu erweiternden Aufgaben im mittelbaren oder unmittelbaren Dienst am Menschen (interdisziplinäre Grundlagenforschung, Lebensmittel- und Seuchenhygiene, Veterinäradministration u.a.) einen breiteren Raum in Forschung und Praxis den tierschützerischen Maßnahmen allgemein und kurativen Aufgaben am Einzeltier zuzugestehen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die hauptsächlichen Methoden der Wirkstoffapplikation lassen sich auf Grund ihrer Charakteristika, die den Applikationsort und die dadurch bedingten Wirkmechanismen betreffen, in zwei Gruppen einordnen, die der lokalen und die der parenteralen Applikationsformen.

Bei der lokalen Arzneistoffapplikation, d.h. auf die äußere oder innere Körperoberfläche, ist prinzipiell ein auf die Lokalisationsstelle begrenzter Wirkungsablauf beabsichtigt. Eine gleichzeitige systemische Wirkung des Pharmakons ist bei einigen Substanzen nicht auszuschließen, weshalb die lokale Applikation bei bestimmten Medikamenten zur beabsichtigten systemischen Wirkung genutzt wird.

Bei der lokalen Antigenapplikation ist in jedem Fall neben der lokalen mit der generellen immunologischen Wirksamkeit zu rechnen. Die lokale Antigenapplikation hat gegenüber der parenteralen immunogene und andere Vorteile.

Bei der parenteralen Applikation eines Wirkstoffs, d.h. unter künstlicher Umgehung der Körperoberfläche, wird immer eine systemische Wirkung induziert, diese Applikationsform ist mit größeren Risiken belastet als die lokale.

Demnach ist die Applikationsart eines Medikaments oder Impfstoffs mitbestimmend für die pharmakologische bzw. immunologische Reaktion des Organismus.

Die Kriterien konventioneller Applikationsarten sind ihre allgemeine Bekanntheit und Gebräuchlichkeit; die Kriterien unkonventioneller Anwendungsformen sind generell eine relativ geringe praktische Verbreitung und zusätzliche spezifische Besonderheiten.

Bei den unkonventionellen Applikationsformen handelt es sich um Methoden der Langzeitanwendung von Medikamenten, die einer Liberationskinetik

nach den Gleichungen für Reaktionen unterschiedlicher, vornehmlich nullter Ordnung unterliegen, oder um parenterale Anwendungen, die ohne den unmittelbaren Kontakt zwischen Behandelndem bzw. Applikationsinstrument und Patienten, oder ohne die künstliche Umgehung der Körperoberfläche zum Zweck der Wirkstoffapplikation erfolgen. Abschließend werden die Unterschiede zwischen konventionellen und unkonventionellen Applikationsmethoden, bei letzteren auch, sofern möglich, untereinander, vergleichend und bewertend beschrieben. Eine dritte Gruppenbezeichnung für Applikationsformen und denkbare zukünftige Entwicklungen im Zusammenhang mit Wirkstoffapplikationen werden diskutiert.

Summary

The most useful methods of drug application can be subdivided into two groups, local and parenteral application, each of which is characterized by its application locus and the special mode of action.

The local application of a pharmacological agent could be used when the pharmacological activity should be confined to a localized area on the external or mucous body surface. A simultaneous systemic action, as is the case with several drugs and/or preparations, cannot be excluded, and can be implemented by the local application of specific medications, with the intent of effecting a systemic action.

The local application of antigens (vaccine) in all cases gives rise to local as well as general immunological activity. The local application of antigens has in contrast to parenteral application immunological and other advantages.

The parenteral application of an active agent artificialy by-passing the body surfaces, will always induce a systemic reaction, and as an application method, induces greater risks than local therapies.

Accordingly, the method of medication or vaccine application is consequential for the pharmacological and/or immunological reaction of the organism.

Criteria of classification for conventional methods of application include their wide-spread familiarity as well as practical usage; the properties of unconventional methods of application are in general a relatively infrequent practical usage with additional specific peculiarities.

Some of the unconventional application forms deal with the methods of "long term" medication application. The medications which are released in a "long term" manner are released in differing orders of releasing kinetics, but in most cases it follows "constant rate delivery", known as "zero order" process. It also includes parenteral usage, which ensues without an immediate contact between the applicator and/or application instrument and patient, or without the artificial by-pass of the body surface in drug application.

In closing, the differences between conventional and unconventional methods of application will be comparatively and critically delivered, whereby the different unconventional methods will also be presented in this manner if practicable. A third grouping of application forms and plausible future developements in conjunction with drug applications will be discussed.

LITERATURVERZEICHNIS

Allgemeiner Teil

1. American Pharmceutical Association (ed.): Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man
Washington (1972) [1]

2. Amman, K.: Die forensische Bedeutung der Injektionsschäden
Schweiz. Arch. Tierheilk. 96, 569 (1954)

3. Ascione, F.J., Ravin, R.L.: Physicians'Attitudes Regarding Patients '
Knowledge of Prescribed Medications; in: Hospital
Pharmacy Medical Examination (ed.)
Publishing Com. Inc. New York 116 (1977)

4. Bonath, K.: Narkose der Reptilien, Amphibien und Fische.
Schriftenreihe Versuchstierkunde 4
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg (1977)

5. Breuel, H.-P.: Lokale Immunisierung, Literatur-Dokumentation,
Reihe 4
Verlag Gustav Fischer, Stuttgart (1969)

6. Calnek, B.W., Jehnich, H.: zit. nach: 56

7. Caron, H.S., Roth, H.P.: Patients'Cooperation with a Medical Regime
J. Amer. med. Ass. 203, 11, 922 (1968)

8. Carraz, M., Yavordios, D.: Behandlung durch polyvalenten Impfstoff
über die Schleimhaut und lokale Immunität
Therapiewoche 23, 37, 3319 (1973)

[1] Verlag nicht angegeben

9. Dangel, P.: Die Technik der Infusionsbehandlung und der parenteralen Ernährung bei Neugeborenen und Säuglingen Infusionstherapie Basel 2, 34 (1975)

10. Dedié, K., Starke, G.: zit. nach: 56

11. Dimmling, Th., Wagner, W.H.: Konzentrationen von Tetracyclinen im Serum nach oraler und intravenöser Gabe Arzneimittel-Forsch. 15, 11, 1288 (1965)

12. Dost, F.H.: Über ein einfaches statistisches Dosis-Umsatz-Gesetz Klin. Wschr. 36, 655 (1958)

13. Dost, F.H.: Ein Verfahren zur Ermittlung des absoluten Transportvermögens des Blutes im Fließgleichgewicht Klin. Wschr. 40, 732 (1962)

14. Dost, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1968)

15. Dost, F.H.: Eine pharmakokinetische Funktion für die Galenik Arzneimittel-Forsch. 21, 5, 715 (1971)

16. Eichwald, C.: zit. nach: 56

17. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich (1975)

18. Garrett, E.R.: Theoretische Pharmakokinetik; in: 39

19. Garret, E.R., Weber, D.J.: zit. nach: 39

20. Gerbermann, H.: Untersuchungen über Faktoren, welche den Erfolg einer Trinkwasserschutzimpfung gegen Hühnerpocken beeinflussen können Vet. med. Diss., München (1974)

21. Gladtke, E., Hattingberg, H. M. von : Pharmakokinetik
Verlag Springer, Berlin/Heidelberg/New York (1977)

22. Grausgruber, W.: Impfschäden nach Wutschutzimpfungen bei Hunden mit einem virulenten Karbol-Glyzerin-Impfstoff
Mh. Tierheilk. 4, 337 (1952)

23. Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
VEB Georg Thieme, Leipzig (1973)

24. Hefa-Frenon Arzneimittel (Hrsg.): Die "lokale" und "systemische" Immunisierung. Ein Vergleich
Abt. Wissenschaftliche Information, Werne

25. Heilmann, K.: Therapeutische Systeme
Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart (1977)

26. Hennessen, W.: Immunisierungsmethoden; in: 27

27. Herrlich, A.: Handbuch der Schutzimpfungen
Verlag Springer, Berlin (1965)

28. Hof, H., Finger, H.: Das Problem der oralen Immunisierung
Immun. und Infekt. 2, 1, 63 (1974)

29. Hof, H., Finger, H.: Steigerung der Immunantwort gegenüber nicht verwandtem Antigen durch oral verabreichte Adjuvantien
Sonderdruck aus: Der Krankenhausarzt 49, 4 u. 5, 93 (1976)

30. Hoffmann, M.: Tierversuche zur Schleimhautpassage und Resorptionsvirämie von T_3-Phagen nach oraler, trachealer und rektaler Gabe
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 198, 371 (1965)

31. Hoffmann, R.P., Moore, W.E., O'Dea, L.F.: Medication Problems Confronted by the Schizophrenic Outpatient; in: Hospital Pharmacy Medical Examination (ed.)
Publishing Comp. Inc., New York (1977)

32. Hussar, D.A.: Patient Noncompliance; in: Hospital Pharmacy Medical Examination (ed.)
Publishing Comp. Inc., New York (1977)

33. Intorp, H.W.: Mechanismen der lokalen Immunreaktion
Sonderdruck aus: Therapiewoche 25, 45, 21 (1975)

34. Irsigler, K.: Pharmakotherapie des endokrinen Systems. Pankreas: Insulin und orale Antidiabetika; in: 39

35. Kaiser, H.: Pharmakotherapie des endokrinen Systems. Nebennierenrinde; in: 39

36. Kleinsorge, H., Rösner, K.: Taschenbuch der diagnostischen und therapeutischen Technik
VEB Gustav Fischer, Jena (1969)

37. Koller, A.: zit. nach: 56

38. Kubin, G.: zit. nach: 56

39. Kuemmerle, H.P., Garrett, E.R., Spitzy, K.H.: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
Verlag Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien (1976)

40. Kürten, S. von: Anwendung pharmakokinetischer Daten bei der Beurteilung von Arzneimitteln
Pharmazeutische Zeitung 121, 3, 47 (1976)

41. Kuschinsky, G.: Biologische Verfügbarkeit von Arzneimitteln bei verschiedenen Zufuhrwegen
Dtsch. Ärzteblatt 72, 33, 2299 (1975)

42. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1974)

43. Levy, G.: zit. nach: 66

44. Marwik, G., Schmudde, R., Neumann-Schönwetter, B., Raettig, H.: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 8. Mitt.: Vergleichende Tierversuche zur Inhalationsimpfung und zur nasalen, oralen und rektalen Schutzimpfung
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 208, 26 (1968)

45. Mayr, A.: Lebendimpfstoffe gegen Viruserkrankungen der Tiere
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 191, 37 (1963)

46. Mayr, A.: Aktuelle Probleme der Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 81, 349 (1968)

47. Mayr, A., Rath, M., Danner, K.: Perorale Immunisierung gegen Pocken. 1. Mitt.: Untersuchungen über eine Schluckimpfung gegen Hühnerpocken mit dem attenuierten H-Stamm HP-1
Zbl. Vet. Med. B, 18, 347 (1971)

48. Mayr, A., Rath, M., Danner, K.: Perorale Immunisierung gegen Pocken, 2. Mitt.: Untersuchungen über eine kombinierte Schluckimpfung gegen Hühnerpocken und Newcastle Disease
Zbl. Vet. Med. B, 18, 441 (1971)

49. Mayr, A., Ringeisen, J., Baljer, G., Bibrack, B., Wallner, J., Zimmer, H.: Untersuchungen über Art, Umfang und Ursachen von Impfschäden nach der Maul- und Klauenseuche-Schutzimpfung in Bayern in den Jahren 1967/68
Zbl. Vet. Med. B, 16, 487 (1969)

50. Monreal, G., Kraft, V., Baumer, J.: Die minimale immunogene Dosis von lentogenem Newcastlevirus bei verschiedenen Infektionswegen
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 85, 453 (1972)

51. Monreal, G., Opitz, H.-M., Kraft, V.: Untersuchungen über die Minimaldosis von Newcastle-Trinkwasserimpfstoffen
Tierärztl. Umsch. 26, 575 (1971)

52. Mutschler, E.: Arzneimittelwirkungen
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1975)

53. Naranjo, P.: Pharmakodynamik und unerwünschte Nebenwirkungen; in: 39

54. Neumann-Schönwetter, B.: Die lokale Immunisierung mit inaktiviertem Poliomyelitisvirus
Med. Diss., Berlin (1968)

55. Oppelt, W.: Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Arzneimitteln; in: Kuemmerle, H.P., Garrett, E.R., Spitzy, K.H.: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
Verlag Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien (1976)

56. Otto-Brehmer, H.: Impfkomplikationen nach Schutzimpfungen bei Haustieren
Vet. med. Diss., München (1975)

57. Raettig, H.: Tierexperimente zur Resorptionsvirämie (Vorläufige Mitteilung)
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 192, 634 (1964)

58. Raettig, H.: Entwicklungsmöglichkeiten der individuellen und allgemeinen Impfprophylaxe
Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. 203, 351 (1965)

59. Raettig, H.: Gedanken zu Schutzimpfungen im Katastrophenfall
Wien. med. Wschr. 115, 235 (1965)

60. Raettig, H.: Indikationen und Kontraindikationen bei aktiven Schutzimpfungen
Internist (Berl.) 7, 65 (1966)

61. Raettig, H.: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 3. Mitt.: Dosierung und Impfrhythmus bei der spezifischen Impfung der Maus gegen Salmonellen-Enteritis
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 203, 478 (1967)

62. Raettig, H.: Die orale Impfung mit inaktivierten Mikroorganismen - Zehn Jahre Forschungsarbeit im Robert Koch-Institut
Bundesgesundheitsblatt 14, 11, 141 (1971)

63. Raettig, H.: Möglichkeiten der lokalen Immunisierung. 6. Symposium über Immunreaktionen im Respirationstrakt, Münster, 1. Okt. 1971
Hefa-Frenon Arzneimittel, Werne a.d. Lippe (1972)

64. Raettig, H.: Neue Ergebnisse zur lokalen Immunisierung, insbesondere zur Impfung über die oberen Luftwege
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 25, 4, 678 (1975)

65. Raettig, H.: Phagozytose und das System immunkompetenter Zellen
Sonderdruck aus: Therapiewoche 25, 45, 48 (1975)

66. Ritschel, W.A.: Angewandte Biopharmazie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1973)

67. Ritschel, W.A.: Biopharmazie der Injektabilia mit Sofortwirkung
Pharm. Ind. 35, 5, 273 (1973)

68. Roemer, G.B.: Verbreitung und Verhütung der Serumhepatitis
Dtsch. med. Wschr. 86, 1941 (1961)

69. Sahm, E.: Sekretion von T_3-Phagen als Modellvirus in den Magen der Maus nach intravenöser Injektion
Inaug. Diss., Berlin (1968)

70. Schaaf, K.: zit. nach: 56

71. Schlewinsky, E.: Bakteriämie nach enteraler Persorption von Staphylokokken und vergleichende lokale Immunisierung mit inaktiviertem Antigen
Med. Diss., Berlin (1970)

72. Schlewinsky, E., Graben, N., Funk, J., Sahm, E., Raettig, H.: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 13. Mitteilung: Persorption und Sekretion von Mikroorganismen im Tierversuch
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 218, 93 (1971)

73. Schmudde, R.: Vergleichende orale, nasale und rektale Impfung von Mäusen mit inaktivierten S. typhi murium-Bakterien mit und ohne Dimethylsulfoxyd-Zugabe
Med. Diss., Berlin (1968)

74. Schneller, G.H.: zit. nach: 66

75. Sell, St.: Immunologie, Immunpathologie und Immunität
Verlag Chemie, Weinheim/New York (1977)

76. Sorg, K.-H.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit einer oralen, intranasalen und parenteralen Impfung mit Tetanustoxoid
Vet. med. Diss. München (1975)

77. Speiser, P.: zit. nach: 66

78. Starflinger, H.: Experimentelle Untersuchungen zur oralen Immunisierung mit Tetanus-Toxoid
Vet. med. Diss., München (1974)

79. Sugimura, T., Katocka, K., Nagaishi, Z.: zit. nach: 20

80. Thoma, K.: Die Bedeutung biopharmazeutischer Parameter für die Arzneimittelentwicklung
Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 26, 1 a, 121 (1976)

81. Tomasi, Th.B.: Die Mechanismen der lokalen Immunität
Sonderdruck aus: Der Krankenhausarzt 49, 4 u. 5, 13 (1976)

82. Trenner, H.-J.: Untersuchungen über das Auftreten von Serumhepatitis nach Bluttransfusionen
Med. Diss., Düsseldorf (1953)

83. Uecker, W., Meves, M., Raettig, H.: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 6. Mitt.: Tierversuche zur Resorption und Sekretion von radiomarkiertem, bakteriellem Antigen
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 208, 2 (1968)

84. Ulbrich, F., Gross, W.O.: Erregerverschleppungen bei Tierimpfungen trotz Kanülenwechsels
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 70, 138 (1957)

85. Urbanek, D.: Probleme der Anwendung nadelloser Impfverfahren in Anlagen der industriemäßigen Produktion
Monatshefte f. Vet. 30, 23, 909 (1975)

86. Vorob'ev, A.A.: zit. nach: 85

87. Wagenknecht, F.: zit. nach: 56

88. Walter, A.M., Heilmeyer, L.: Antibiotikafibel
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1975)

89. Waser, P.G.: zit. nach: 66

90. Weingärtner, L.: Die besondere Situation des Kindesalters; in: 39

91. Werner, H.-J.: Immunofluoreszenzuntersuchungen an der Bronchialschleimhaut
Sonderdruck aus: Der Krankenhausarzt 49, 4 u. 5, 26 (1976)

92. Wiesmann, E.: Medizinische Mikrobiologie
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1974)

93. Willener, A.W.: zit. nach: 56

94. Wirth, W.: Immunreaktionen nach lokaler und systemischer Antigenapplikation
Sonderdruck aus: Therapiewoche 25, 45, 52 (1975)

95. World Health Organisation (ed.): Bioavailability of Drugs: Principles and Problems
Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser. 536, Genf (1974)

Spezieller Teil

1. Abbott-Laboratorien (ed.), Landwirtschaftliche und veterinäre Produkten-Abteilung: ABBOVESTROL-PRID (Ein intravaginal Progesteron freisetzendes Gerät mit Östradiol) für synchronisiertes Kalben von Milchkühen und Färsen
Nord Chicago, Illinois, USA (1977)

2. Albert Albrecht K.G. (Hrsg.): Dist-Injekt, ein perfektes System (Informationsbroschüre)
Aulendorf/Württ. (1975)

3. Alza Corporation (ed.): AR/MED® Infusor, Product Information
Palo Alto, California (1977)

4. Anselmino, K.J., Schildbach, H.R.: Erfahrungen mit der therapeutischen Anwendung oestrogener Wirkstoffe in Kristallform
Dtsch. med. Wschr. 72, 179 (1947)

5. Arthur, D. Little, Inc. (ed.): News: Implant for Controlled Drug Release
Public Relations Dept., Acorn Park, Cambridge, Massachusetts, USA (1978)

6. Arthur D. Little, Inc. (ed.): Implant for Controlled Drug Release
Acorn Park, Cambridge, Massachusetts, USA (1978)

7. Baljer, G., Meiler, H., Sailer, J., Mayr, A.: Eine neue Möglichkeit der "non-parenteralen" (lokalen) Impfung: Die Immunisierung über die Wunde
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 236, 308 (1976)

8. Behringwerke AG (Hrsg): HYPOSPRAY® Jet-Injektor Modell K3
Frankfurt (Main) (1976)

9. Berténvi, C., Schneider, I.: Perkutane Verödung von Besenreiservarizen mittels einer Impfpistole
Folia Angiologica 20, 9/10 (Sonderdruck)(1972)

10. Biehl, G., Harms, J., Hanser, U.: Experimentelle Untersuchungen über die Wärmeentwicklung im Knochen bei der Polymerisation von Knochenzementen. Intraoperative Temperaturmessungen bei normaler Blutzirkulation und in Blutleere
Arch. orthop. Unfall-Chir. 78, 62 (1974)

11. Bottino, J., McCredie, K., Freireich, E.J., Buckles, R., Herbst, S.: Continuous IV Arabinosylcytosine (Ara-C) Delivered by a New Portable Infusion System
Proceedings "Amer. Soc. Clin. Oncol.", 18, 282 (1977)

12. Breuel, H.-P.: Lokale Immunisierung, Literatur-Dokumentation, Reihe 4
Verlag Gustav Fischer, Stuttgart (1969)

13. Brown, R.G.: Ausscheidungsstudie über Zeranol
Tierärztl. Umschau 28, 4, 176 (1973)

14. Buchholz, H.W.: Klinische Erfahrungen über die Anwendung von Gentamycin-Polymethylmethacrylat zur Infektionsprophylaxe in der Hüftchirurgie und zur Therapie tiefer Infektionen bei der totalen Endoprothese
1. Intern. Kongr.f. Prothesentechn. u. funktion. Rehabil., Wien, 19.-24. 3. (1973)

15. Buchholz, H.W., Engelbrecht, H.: Über die Depotwirkung einiger Antibiotika bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos
Chirurg 40, 511 (1970)

16. Buchholz, H.W., Engelbrecht, E.: Die intrakondyläre totale Kniegelenksendoprothese "Modell St. Georg"
Chirurg 44, 8, 373 (1973)

17. Buchholz, H.W., Gartmann, H.-D.: Infektionsprophylaxe und operative Behandlung der schleichenden tiefen Infektion bei der totalen Endoprothese
Chirurg 43, 10, 446 (1972)

18. Buss, A.H.: Versuche mit Zeranol in der Intensivmast bei Jungbullen
Tierärztl. Umschau 28, 4, 179 (1973)

19. Byk Gulden Pharmazeutika (Hrsg): Nebacetin®
Konstanz (1976)

20. Chemie Grünenthal GmbH (Hrsg): Wissenschaftliche Druckschrift: Therapeutisches System zur Glaukombehandlung
Stolberg im Rheinland (1975)

21. Chemie Grünenthal GmbH (Hrsg): Ocusert P 20, Ocusert P 40
Therapeutisches System zur Glaukombehandlung
Stolberg im Rheinland (1975)

22. Cohn, M.L., Hingson, R.A., Narduzzi, J.V., Seddon, J.M.: Clinical Experience with Jet Insulin Injection in Diabetes Mellitus Therapy. A Clue to the Pathogenesis of Lipodystrophy
Ala. J. med. Sci. 11, 3, 265 (1974)

23. Cronau, P.: Lokale Schutzimpfung von Pferden gegen Tetanus: Wirksamkeit und Unschädlichkeit einer oralen, nasalen und über Wunden durchgeführten aktiven Immunisierung im Vergleich zur parenteralen Schutzimpfung.
Vet. med. Diss., München (1978)

24. Damani, N., Theeuwes, F.: Therapeutic Systems: A Novel Approach to Controlled Delivery of Pharmaceutical Products
Indian J. Pharm. 39, 1, 1 (1977)

25. D'Antona, D.: Vaccination percutanée; in Herrlich, A.: Handbuch der Schutzimpfungen
Verlag Springer, Berlin (1965)

26. Darbellay, O.: Frein de seringue pour fusil de capture
Schweiz. Arch. Tierheilk. 116, 111 (1974)

27. Day, B.N., Webel, S.K.: Vergleich der Fruchtbarkeit von Rindern, 14 Tage lang mit dem Progesteron freisetzenden intravaginalen Gerät (PRID) behandelt, mit unbehandelten Kontrolltieren und Vergleich der Besamung bei der Brunst oder zu einer festgesetzten Zeit nach der PRID-Entfernung
Publikation 17 in: 1

28. Dost, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1968)

29. Dräger, N.: Immobilisation von afrikanischen Büffeln im Rahmen der Maul- und Klauenseuchebekämpfung in Botswana
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 87, 328 (1974)

30. Dziuk, P.J., Cook, J.B.: Passage of Steroids through Silicone Rubber
Endocrinology 78, 208 (1966)

31. Dziuk, P., Cook, B., Kaltenbach, C., Niswender, G.: Control of Heat in Ewes by an Implanted Progestogen
J. Animal Sci. 25, 922 (Abstract No. 173)(1966)

32. Eggert, A., Seidel, H., Wittmann, D.H.: Beitrag zur Pharmakokinetik von Methylmethacrylat-Monomer aus Knochenzementen. Methodik zur qualitativen und quantitativen Monomerbestimmung in der Atemluft
Chirurg 48, 316 (1977)

33. Farbwerke Hoechst AG (Hrsg): Injektion ohne Nadel. HYPOSPRAY® Jet-Injektor
Frankfurt (Main) (1976)

34. Feßl, L.: Zur Sedation und Immobilisation von Wildtieren
Wiener Tierärztl. Monatsschrift 58, 4, 175 (1971)

35. Folkman, J., Long, D.M.: The Use of Silicone Rubber as a Carrier for Prolonged Drug Therapy
J. surg. Res. 4, 139 (1964)

36. Frimmer, M.: Pharmakologie und Toxikologie
Verlag F.K.Schattauer, Stuttgart-New York (1969)

37. Fritsch, R.: Injektionswaffen und andere Injektionssysteme; in: 74

38. Gabka, J.: Die Injektion. Technik, Praxis, Komplikationen
Verlag de Gruyter, Berlin (1968)

39. Gartenmann, W., Badeira, J., Brodhage, H.: Nebacetin® und Knochenzement
1. Inter. Kongr. f. Prothesentechn. u. funktion. Rehabil.
Wien, 19.-24. 3. (1973)

40. Ginter, O.J., Nuti, L., Wentworth, B.C., Tyler, W.J.: Progesteron-Konzentration in der Milch und im Blut während der Trächtigkeit bei Kühen
Forschungsergebnisse der Gesellschaft für experimentelle Biologie und Medizin 146, 354 (1974)

41. Göltenboth, R.: Menschaffen, Affen, Halbaffen; in : 74

42. Gürtner, Th., Sommerlad, W., Vittali, P.: Klinische Erfahrungen über intraoperative Herz- und Kreislaufbelastung durch Implantation von Polymethylmethacrylaten
1. Intern. Kongr. f. Prothesentechn. u. funktion. Rehabil.,
Wien, 19.-24. 3. (1973)

43. Hach, W.: Die "Schmerzlose Phlebographie"
Fortschr. Röntgenstr. 125, 3, 267 (1976)

44. Haigh, J.C., Hopf, H.C.: The Blowgun in Veterinary Practice: Its Uses and Preparation
J. Amer. vet. med. Ass. 169, 9, 881 (1976)

45. Hall, T.C., Taft, E.B., Baker, W.H., Aub, C.J.: zit.nach: 70

46. Hammar, H.: Acute Tendovaginitis after Percutaneous Steroid Injection with Dermojet
Acta derm.-venereol. (Stockh.) 56, 6, 496 (1976)

47. Hamp, E.: RALGRO®, ein neuartiges Anabolikum für Wiederkäuer
TAD Pharmazeutisches Werk GmbH, Cuxhaven (1971)

48. Hansel, W.: Control of the Ovarian Cycle in Cattle; in: Lamming, G.F., Amoroso, E.C.: Reproduction in the Female Mammal
Butterworth, London (1967)

49. Hardison, C.D.: Application of a Versatile Instrument for Production of Cutaneous Anesthesia without Needle Penetration of the Skin
J. Amer. Coll. emerg. Phycns. 6, 266 (1977)

50. Hasenbein, R.: Präventive Medizin in der Praxis eines Kreisgesundheitsamtes
Öff. Gesundh.-Wes. 36, 873 (1974)

51. Hatlapa, H.H., H. III Prinz Reuss: Wild in Gefangenschaft, Haltung, Ernährung, Pflege, Wildnarkose
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg (1974)

52. Heilmann, K.: Ocusert, ein neuartiges Medikamententrägersystem für die Glaukombehandlung, 3. Mitteilung
Klin. Mbl. Augenheilk. 167, 534 (1975)

53. Heilmann, K.: Membrankontrollierte Arzneiabgabe
Ther. d. Gegenw. 115, 11, 6 (1976)

54. Heilmann, K.: Therapeutische Systeme
Herz/Kreisl. 8, 5, 293 (1976)

55. Heilmann, K.: Ocusert, ein neuartiges Medikamententrägersystem für die Glaukombehandlung, 4. Mitteilung
Klin. Mbl. Augenheilk. 170, 109 (1977)

56. Heilmann, K.: Therapeutische Systeme
Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart (1977)

57. Heilmann, K., Sinz, U.: Ocusert, ein neuartiges Medikamententrägersystem für die Glaukombehandlung. 1. Mitteilung
Klin. Mbl. Augenheilk. 165, 519 (1974)

58. Heni, F.: Erfolge und Durchführung der Behandlung des Morbus Addison mit Desoxycorticosteronazetat
Dtsch. med. Wschr. 73, 282 (1948)

59. Henricks, D.M., Dickey, J.F.: Serum luteinisierende Hormon- und Plasma-Progesteron-Spiegel während des Östrus-Zyklus und der Anfangsträchtigkeit bei Kühen
Reproduktions-Biologie 2, 346 (1970)

60. Henricks, D.M., Dickey, J.F., Hill, J.R., Johnston, W.E.: Plasma-Östrogen- und Progesteronspiegel nach dem Paaren, während der späten Trächtigkeit und nach dem Kalben bei Kühen
Nachdruck aus: Endokrinologie 9, 5 (1972)

61. Herbst, S.F.: A New Approach to Parenteral Drug Administration
Amer. J. Nurs. 75, 1345 (1975)

62. Herrmann, D.: Stellungnahme zur Veröffentlichung "Die Düseninjektion in der Zahnheilkunde" von F. Schön, ZWR 66, H.8, 274 (1965)
Zahnärztl. Welt/Reform 67, 4, 125 (1966)

63. Ho, D.H.W.: Potential Advances in the Clinical Use of Arabinosyl Cytosine
Cancer Treat. Rep. 61, 717 (1977)

64. Ho, D.H.W., Brown, N.S., Benvenuto, J., McCredie, K.B., Buckels, D., Freireich, E.J.: Pharmacologic Studies of Continuous Infusion of Arabinosylcytosine by Liquid Infusion System
Clin. Pharmcol. Ther. 22, 371 (1977)

65. Hoffmann, B., Hamburger, O., Gunzler, O., Korndorfer, L., Lohoff, H.: Determination of Progesteron in Milk Applied for Pregnacy Diagnosis in the Cow Theriogenology 2, 21 (1974)

66. Jarofke, D.: Hirsche; in : 74

67. Jarofke, D.: Fang, Fixierung und Handhabung von Wildtieren im Zoo; in: 74

68. Jenny, G., Kempf, I., Jaeger, J.H., Konsbruck, R.: Utilisation de billes de ciment acrylique à la gentamycine dans le traitement de l infection osseuse
Rev. Chir. orthop. 63, 491 (1977)

69. Jöchle, W.: Pharmacological Aspects of the Control of the Cycle in Domestic Animals
Proc. 7th Int. Congr. Anim. Reprod., Munich 1, 97 (1972)

70. Jones, D.M.: An Assessment of Weapons and Projectile Syringes Used for Capturing Mammals
Vet. Rec. 99, 13, 250 (1976)

71. Kaktine, A.: L' immunisation active des cobayes contre le tétanos
Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. 106, 462 (1932)

72. Kincl, F.A., Benagiano, G., Angee, L.: Sustained Release Hormonal Preparations, 1. Diffusion of Various Steroids through Polymer Membranes
Steroids 11, 673 (1968)

73. Klöppel, G.: Zur Immobilisation von Zoo- und Wildtieren
KTP 14, 7, 203 (1969)

74. Klös, H.-G., Lang, M.: Zootierkrankheiten: Krankheiten von Wildtieren im Zoo, Wildpark, Zirkus und in Privathand sowie ihre Therapie
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg (1976)

75. Konrád, J.: Klinische Differentialsymptomatologie des Milzbrandes bei fleischfressenden Zootieren
Verh.-ber. IX. Int. Symp. Erkrankungen Zootiere, Prag 87 (1967)

76. Konstantinova, N.P., Kinduris, V.Y.: Jet Administration of Local Anesthetics in Submucous Resection of the Nasal Septum
Vest. Oto-rino-laring. 39, 2, 64 (1977)

77. Koschmieder, R., Ritzerfeld, W., Homeyer, L.: Gentamycinzusatz zu Polymethylmethacrylat zur Behandlung von Knocheninfektionen
Z. Orthop. 113, 1, 147 (1975)

78. Koschmieder, R., Ritzerfeld, W., Kleymann, H.: Infektionsprophylaxe beim alloplastischen Gelenkersatz durch Gentamycinzusatz zum Polymethylmethacrylat
Z. Orthop. 111, 3, 244 (1973)

79. Krantz, A.: Der Druckinjektor "Dermo-jet"
Münch. med. Wschr. 102, 42, 2034 (1960)

80. Krüskemper, H.L.: Anabole Steroide
Verlag Georg Thieme, Stuttgart (1963)

81. Kutzner, F., Dittmann, E.Ch., Ohnsorge, J.: Restmonomerabgabe von abhärtendem Knochenzement. Experimentelle Untersuchungen
Arch. orthop. Unfall-Chir. 79, 247 (1974)

82. Leber, H.: Zur Anwendung des Narkosegewehrs beim Rind in der tierärztlichen Praxis
Wien. tierärztl. Mschr. 62, 3, 21 (1975)

84. Lerman, S., Remingen, B.: Simulated Sustained Release Pilocarpine Therapy and Aqueous Humor Dynamics
Canad. J. Ophthal. 6, 14 (1971)

84. Leydhecker, W.: Oesser, Zusammenfassung eines Rundschgespräches
Klin. Mbl. Augenheilk. 176, 817 (1975)

85. Leydhecker, W., Trapp, S., Linner, D., Gail, M.: Oesser-Pilocarpin in Glaucoma simplex
Klin. Mbl. Augenheilk. 166, 285 (1975)

86. Lindau, K.-H.: Fluidpferde; in: 74

87. Löhren, U., Bartos, S.: Studie zur anabolen Langzeitprophylaxe mit RALGRO® bei Schaflämmern
Tierärztl. Umschau 27, 10, 511 (1972)

88. Mameke, M.: Die Praxis der Tuberkuloseschutzimpfung
Dtsch. Ärzteblatt 69, 41, 2635 (1972)

89. Mangold, G., Geering, H.: Erfahrungen bei Schutzimpfungen gegen Diphterie und Wundstarrkrampf mit Hochdruckinjektoren synchron mit Schutzimpfungen gegen Kinderlähmung in einem kleineren Landkreis
Med. Welt (Stuttg.) 20, 35 (1969)

90. Mauer, R.E., Hutchinson, R.E., Ruppel, R.M., Hedlund, M.T.: Exogenes Progesteron und GnRH Übertragung auf die Milch von Kühen nach Behandlung mit: Progesteron und GnRH
Publikation ? in: 1

91. Mauleón P., Chupin, D.: Maitrise des cycles sexuels chez les bovines
Econ. Med. anim. 12, 31 (1971)

92. Mayr, A.: Aktuelle Probleme der Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche
Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 81, 349 (1968)

93. Mayr, A., Schliesser, T., Plank, P., Herkner, G.: Infektionsprophylaxe beim neugeborenen Kalb durch künstliche Keimbesiedelung
Tierärztl. Umschau 22, 124 (1967)

94. Medimex (Hrsg): Druck-Injektor "Dermo-Jet"
Hamburg 70 (1973)

95. Meiler, H.: Eine neue Möglichkeit der "non-parenteral" (lokalen) Impfung: Die Immunisierung über die Wunde am Modell "Tetanus-Maus"
Vet. med. Diss., München (1976)

96. Merck, E. (Hrsg): Refobacin® - Palacos® R Knochenzement mit dem Breitband-Antibiotikum Refobacin und Röntgenkontrastmittel
Darmstadt (1976)

97. Merté, H.-J.: Neue medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten bei Glaukomen
Klin. Mbl. Augenheilk. 170, 259 (1977)

98. Milonov, D.B., Gigauri, V.S., Knyazeva, G.D.: Employment of MK 6 Adhesive and the Jet Injection Technique in Liver Surgery
Khirurgiya 52, 1, 24 (1976)

99. Monk, E.L., Erb, R.E., Mollett, T.A.: Verbindungen zwischen immun-reaktivem Östron und Östradiol in der Milch, im Blut und Urin von Milchkühen
Abteilung für Tierwissenschaft, Universität Purdue, West-Lafayette, Journalformular Nr. 5513 in: 1

100. Mott, M.G., Stevenson, P.A.: The Use of the Syrijet to Attain Local Anaesthesia in Children with Acute Leukaemia
Brit. J. clin. Pract. 27, 11, 415 (1973)

101. Mumford, D.M., Jackson, P.L.: Jet Injection Anesthesia for Tissue Culturing of Biopsies of the Skin
Surg. Gynec. Obstet. 143, 6, 975 (1976)

102. Mumford, D.M., Jackson, P.L.: The Successful Use of Jet Anesthetic Injections with Childhood Lacerations
Clin. Pediat. (Phila.) 15, 872 (1976)

103. Parish, L.C., Witkowski, J.A.: The Enigma of Acne Therapy: The Acne Abscess
J. Amer. med. Sci. 19, 769 (1967)

104. Paulsen, E.P.: An Insulin-degrading Enzyme in a Diabetic Girl Causing Massive Destruction of Subcutaneous Insulin
Diabetes 25 (Suppl I), 334 (1976)

105. Peachey, R.D.G., Pye, R.J., Harman, R.R.M.: The Treatment of Psoriatic Nail Dystrophy with Intradermal Steroid Injections
Brit. J. Derm. 95 1, 75 (1976)

106. Perry, H.T., Cohn, B.T., Nauheim, J.S.: Accidental Intraocular Injection with Dermojet Syringe
Arch. Derm. 113, 8, 1131 (1977)

107. Pollack, I.P., Quigley, H.A., Harbin, T.S.: The OCUSERT Pilocarpine; System: Advantages and Disadvantages
Sth. med. J. (Bgham, Ala.) 69, 10, 1296 (1976)

108. Rajamahendran, Baker: Serum-Progesteron-Spiegel von Färsen, die mit einem Progesteron freisetzenden intravaginalen Gerät behandelt wurden
Unveröffentlichte Mitteilung in: 1

109. Ratti, P., Zeeb, K.: Praktische Erfahrungen mit Rompun® bei der Wildtier-Immobilisation
Vet.-Med. Nachr. 3, 230 (1972)

110. Ratti, P., Zeeb, K., Ott, P.: Praktische Erfahrungen bei der Verwendung von Dist-Inject-Schießgeräten
Tierärztl. Umschau 12, 588 (1972)

111. Reichelt, A., Wahlig, H., Riedl, K.: Antibiotische Prophylaxe bei allo-arthroplastischen Hüfteingriffen. Konzentrationsbestimmungen im Wundsekret nach parenteraler Verabreichung von Gentamycin
Arch. orthop. Unfall-Chir. 84, 249 (1976)

112. Rietbrock, W.: Vergleichende Untersuchungen über die Eignung des hormonfreien Anabolikums RALGRO für die Therapie bei Endmastbullen
Tierärztl. Umschau 27, 5, 253 (1972)

113. Rietschel, W., Senn, J.: Bekämpfung von Milzbrand im Zoologischen Garten Kabul durch Einsatz von Lebendvakzine
Tierärztl. Umschau 32, 1, 36 (1977)

114. Ritschel, W.A.: Angewandte Biopharmazie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1973)

115. Robertson, H.A.: Entstehende Veränderungen im Plasma-Progesteron bei der Kuh während des Östrus-Zyklus, der Trächtigkeit, beim Kalben und nach dem Kalben; Reproduktive physiologische Sektion,
Tierforschungsinstitut Ottawa, Ontario
Beitrag Nr. 411 in: 1

116. Roche, J.F.: Wirkung kurzfristiger Progesteronbehandlung auf Östrus-Reaktion und Fruchtbarkeit bei Färsen
Nachdruck aus: J. Reprod. Fert. 40, 433 (1974)

117. Roche, J.F.: Zeitkontrolle der Ovulation bei Färsen, behandelt mit Progesteron und einem Gonadotropin freisetzenden Hormon
Publikation 15 in: 1

118. Roche, J.F., Crowle, J.P.: The Fertility of Heifers Inseminated at Predeterminated Intervalls Following Treatment with MGA and ACG to Control Ovulation
J. Reprod. Fert. 35, 211 (1973)

119. Roche, J.F., Gosling, J.P.: Östruskontrolle bei Färsen kurz nach der Ovulation
Publikation 13 in: 1

120. Roche, J.F., O'Farell, K., Prendiville, D., Davis, W., Condon, T.: Festgesetzte Besamungszeit für Kühe nach einer 12tägigen Progesteron-Behandlung mit elastischen Spiralen
Publikation 21 in: 1

121. Rogachev, V.T., Smolyarov, B.V.: Needleless Injectors
Biomed. Engineering (N.Y.) 8, 5, 314 (1974)

122. Ruedi, D.: Das Blasrohr im Zolli
Bull. des Vereins der Freunde des Zoologischen Gartens Basel
Zolli Nr. 36, 3 (1976)

123. Salmon, U.J., Geist, S.H., Walter, R.I.: Treatment of the Menopause
J. Amer. med. Ass. 117, 22, 1843 (1941)

124. Sarnoff, S.J.: An Automatic Injector (Epipen Auto Injector) for the Self Administration of Epinephrine by Patients with Hypersensitivity Reactions
Ann. Allergy 36, 4, 295 (1976)

125. Sattel, W., Nabert-Bock, G: Nachweis von Antibiotika aus Knochenzementen - Experimentelle und klinische Untersuchungen
1. Intern. Kongr. f. Prothesentechn. u. funktion. Rehabil.,
Wien, 19.-24. 3. (1973)

126. Schlag, G.: Experimentelle Untersuchungen mit Knochenzementen. Ein Beitrag zur Pathogenese und Prophylaxe der akuten intraoperativen Hypotension bei Hüftalloarthroplastiken
E. Merck, Darmstadt, (Hrsg) Abtl. Wissenschaftliche Information (1976)

127. Schön, F.: Die Düseninjektion in der Zahnheilkunde
Zahnärztl. Welt/Reform 66, 8, 274 (1965)

128. Schröder, W.: Überprüfung der Eignung des hormonfreien Anabolikums RALGRO® zur Reduzierung der Morbidität bei Kälbern
Tierärztl. Umschau 27, 609 (1972)

129. Schröder, W., Treppenhauer, H. J.: RALGRO® - das hormonfreie Anabolikum für Wiederkäuer
TAD Pharmazeutisches Werk GmbH, Cuxhaven (1974)

130. Schweizer Tropeninstitut, Basel, (Hrsg): Verwendung von "Narkosepfeilen" bei afrikanischen Wildtieren (Serengeti 1971)

131. Seiler, A.: Das Blasrohr am Amazonas
Bull. des Vereins der Freunde des Zoologischen Gartens Basel
Zolli Nr. 36, 7 (1976)

132. Sharp, G.D., Dyer, I.A.: Zearalanol Metabolism in Steers
J. Animal Sci. 34, 176 (1972)

133. Sparrow, G., Abell, E.: Granuloma Annulare and Necrobiosis Lipoidica Treated by Jet Injector
Brit. J. Derm. 93, 1, 85 (1975)

134. Spiess, H.: Hepatitisübertragung durch Hochdruckinjektion
Dtsch. med. Wschr. 100, 47, 2465 (1975)

135. Spiess, H.: Sterilität von Impfpistolen
Dtsch. med. Wschr. 100, 26, 1445 (1975)

136. Spiess, H., Lüders, G.: Injektion ohne Nadel
Mschr. Kinderheilk. 112, 4, 194 (1964)

137. Stöhr, Chr., Finkbeiner, G., Wahlig, H.: Langzeitbeobachtungen beim Menschen über die Freisetzung von Gentamycin aus Palacos® R
1. Intern. Kongr. f. Prothesentechn. u. funktion. Rehabil.,
Wien, 19.-24. 3. (1973)

138. Sundaram, K., Kincl, F.A.: Sustained Release Hormonal Preparations. 2. Factors Controlling the Diffusion of Steroids through Dimithyl-polysiloxiane Membranes
Steroids 12, 517 (1968)

139. Teter, W.S.: Proper Implanting Technique
Commercial Solvents Corp., Terre Haute, Indiana, USA (1970)

140. Theissen, U.: Erste Versuche zur Anwendung des Telinject-Systems beim Hund
KTP 20, 8, 271 (1975)

141. Toksu, E.: Peyronie's Disease: A Method of Treatment
J. Urol. 105, 523 (1971)

142. Treppenhauer, H.J.: Sinnvolle Hygiene und medikamentelle Prophylaxe in der intensiven Kälberhaltung
Lohmann Information, Cuxhaven (1972)

143. Vallis, C.P.: Intralesional Injection of Keloids and Hypertrophic Scars with the Dermo-Jet
Plast. reconstr. Surg. 40, 255 (1967)

144. Vargas, L.: Subcutaneous Implantation of Insulin in Diabetes Mellitus
Lancet 25 I, 598 (1949)

145. Viersbach, A.: Hochdruck-Impfverfahren bei öffentlichen Impfungen
Dtsch. Ärzteblatt 63, 32, 1905 (1966)

146. Villwock, J.: Ein Beitrag zur anabolen Wirksamkeit von Zeranol bei Kälbern
Tierärztl. Umschau 27, 7, 343 (1972)

147. Voorhoeve, A., Stöhr, Ch.: Ergebnisse bei der Behandlung der chronisch-eitrigen Osteomyelitis bei einem Palacos-Gentamycin-Gemisch
Münch .med. Wschr. 115, 924 (1973)

148. Wahlig, H., Buchholz, H. W.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Freisetzung von Gentamycin aus einem Knochenzement
Chirurg 43, 10, 441 (1972)

149. Wahlig, H., Buchholz, H. W.: Knochenzement und Gentamycin
act. traumatologie 3, 247 (1973)

150. Wahlig, H., Dingeldein, E.: Gentamycin bei alloarthroplastischen Operationen. Klinische und experimentelle Ergebnisse
Übersetzung (Hrsg E. Merck, Darmstadt) aus Chemotherapy 1, 189 (1976)

151. Wahlig, H., Hameister, W.: Die Freisetzung von Gentamycin aus Palacos® R im Experiment und beim Menschen
1. Intern. Kongr. f. Prothesentechn. u. funktion. Rehabil.,
Wien, 19.-24. 3. (1973)

152. Wahlig, H., Hameister, W., Grieben, A.: Über die Freisetzung von Gentamycin aus Polymethylmethacrylat. I. Experimentelle Untersuchungen in vitro
Langenbecks Arch. Chir. 331, 169 (1972)

153. Wahlig, H., Schliep, H.-J., Bergmann, R., Hameister, W., Grieben, A.: Über die Freisetzung von Gentamycin aus Polymethylmethacrylat. II. Experimentelle Untersuchungen in vivo
Langenbecks Arch. Chir. 331, 193 (1972)

154. Wannske, M., Trentz, O., Schenck, R.-D., Weiss, Ch.: Abgabe von Antibiotica aus Knochenzement in infizierte Corticalis im Tierversuch
Arch. orthop. Unfall-Chir. 85, 139 (1976)

155. Webel, S.K.: Fruchtbarkeit nach Einsetzen eines Progesteron freisetzenden intravaginalen Geräts für 12, 14 oder 16 Tage
Publikation 17 in : 1

156. Westhues, M., Fritsch, R.: Die Narkose der Tiere, B.II, Allgemeinnarkose
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg (1961)

157. Wiesner, H.: Zur Neuroleptanalgesie bei Zootieren und Gatterwild unter Anwendung des Telinject-Systems
KTP 20, 1, 18 (1975)

158. Wiesner, H.: Zur Immobilisierung von Wild mit der "Hellabrunner Mischung" Vortrag anläßlich der Regionaltagung "Deutsche Wildgehege e.V." am 24.09.1977 in Ortenburg

159. Wiesner, H.: Zur Narkosepraxis mit dem "Blasrohrgewehr"
KTP 22, 327 (1977)

160. Wiltbank, J.N., Kasson, C.W.: Synchronization of Estrus in Cattle with an Oral Progestational Agent and an Injection of an Estrogen
J. Animal Sci. 27, 113 (1968)

161. Wiltbank, J.N., Sturges, J.C., Wideman, D., Le Fever, D.G., Faulkner, L.C.: Control of Estrus and Ovulation Using Subcutaneous Implants and Estrogens in Beef Cattle
J. Animal Sci. 33, 600 (1971)

162. Winkler, V. W., Borodkin, S., Webel, S. K., Mannebach, J. T.: In vitro und in vivo Betrachtungen eines neuen Spiralgerätes zur intravaginalen Anwendung für kontrollierte Progesteron-Freisetzung bei Rindern
Publikation 3 in : 1

163. Winter, C. C., Khanna, R.: Peyronie's Disease Results with Dermo Jet Injection of Dexamethasone
J. Urol. 114, 6, 898 (1975)

164. Yates, F. E., Benson, H., Buckles, R., Urquart, J., Zaffaroni, A.: Engineering Development of Therapeutic Systems: A New Class of Dosage Forms for the Controlled Delivery of Drugs;
in: Dickson, J.: Advances in Biomedical Engineering, Vol. 5 Academic Press, New York (1975)

Besprechung und Ausblick

1. Arthur D. Little, Inc. (ed.): Implant for Controlled Drug Release
Acorn Park, Cambridge, Massachusetts, USA (1978)

2. Baljer, G., Meiler, H., Sailer, J., Mayr, A.: Eine neue Möglichkeit der "non-parenteralen" (lokalen) Impfung: Die Immunisierung über die Wunde
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 236, 308 (1976)

3. Capozza, R. C., Schmitt, E. E., Sendelbeck, L. R.: Development of Chronomers for Narcotic Antagonists
Natl. Inst. Drug Abuse Res. Monogr. Ser. 4, 39 (1975)

4. Gaginella, T. S., Vallner, J. J.: Indomethacin Release from Silicone Rubber: A Suggested Method for Continuous Inhibition of Prostaglandin Synthesis
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 11, 2, 323 (1975)

5. Garrett E. R.: Theoretische Pharmakokinetik; in: Kuemmerle, H. P., Garrett, E. R., Spitzy, K. H.: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
Verlag Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien (1976)

6. Heilmann, K.: Ocusert, ein neuartiges Medikamententrägersystem für die Glaukombehandlung. 3. Mitteilung
Klin. Mbl. Augenheilk. 167, 534 (1975)

7. Kline, S. A., Kingstone, E.: Disulfiram Implants: The Right Treatment but the Wrong Drug?
Canad. med. Ass. J. 116, 12, 1382 (1977)

8. Malcolm, M. T., Madden, J. S., Williams, A. E.: Disulfiram Implantation Critically Evaluated
Brit. J. Psychiat. 125, 485 (1974)

9. Meiler, H.: Eine neue Möglichkeit der "non-parenteral" (lokalen) Impfung: Die Immunisierung über die Wunde am Modell "Tetanus-Maus"
Vet. med. Diss., München (1976)

10. Slav'ikov'a, V., Moty'cka, K., Slav'ik, K., Spa'cek, P., Ciha'r, R., Balcarov'a, A.: Distribution and Pharmacokinetics of Methotrexate in Localized Chemotherapy of Solid Gardner's Lymphosarcoma
Neoplasma (Bratisl.) 25, 2, 211 (1978)

11. Wilson, A.: Disulfiram Implantation in Alcoholism Treatment. A Review
J. Stud. Alcohol 36, 5, 555 (1975)

12. Wilson, A., Davidson, W.J., White, J.: Disulfiram Implantation: Placebo, Psychological Deterrent, and Pharmacological Deterrent Effects
Brit. J. Psychiat. 129, 277 (1976)

13. Zaffaroni, A.: Therapeutic Implications of Controlled Drug Delivery
Proc. VI. International Congress of Pharmacology, Helsinki (1975), 5

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Anton Mayr gilt mein Dank für das vielseitige Thema, seine Hinweise und Arbeit.

Ferner danke ich den Firmen der pharmazeutischen und medizintechnischen Industrie, die mir weiterführendes Informationsmaterial zur Verfügung gestellt haben.

LEBENSLAUF

Am 08.03.1935 bin ich als Tochter von Wilhelm Kuhlmann und seiner Frau Grete, geb. Hell, in Gelsenkirchen geboren.
Nach mehrmaligem Schulwechsel machte ich 1956 das Abitur am Mathem.-naturw. Gymnasium in Herten (Westf.) und begann im Sommersemester desselben Jahres mit dem Studium an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort legte ich die Vorprüfungen ab und setzte mit Beginn des 8. Semesters 1959/60 das Studium an der Tierärztlichen Hochschule in Hannover fort, das ich 1961 mit dem Staatsexamen abschloß. Nach Absolvierung der Veterinärpraktikantenzeit in zwei Großtierpraxen erhielt ich im Mai 1962 die Bestallung.
Vom Sommer desselben Jahres bis 1971 arbeitete ich teilzeitbeschäftigt am Schlachthof, von 1972-75 als Lehrerin für Biologie am mathem.-naturw. Carl-Friedrich-Gauß-Gymnasium in Gelsenkirchen in Sekundarstufe I und II.
Nach meiner Ehescheidung immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1975 wieder für die Tiermedizin.